MEDICINA
USP

HC
FMUSP

5
2ª EDIÇÃO
AMPLIADA E
REVISADA

Clínica Médica

EDITORES

Mílton de Arruda Martins
Flair José Carrilho
Venâncio Avancini Ferreira Alves
Euclides Ayres de Castilho
Giovanni Guido Cerri

VOLUME 5

Doenças Endócrinas
e Metabólicas

Doenças Osteometabólicas

Doenças Reumatológicas

Manole

Clínica Médica

MEDICINA
USP

HC
FMUSP

5

2ª EDIÇÃO
AMPLIADA E
REVISADA

Clínica Médica

EDITORES

Mílton de Arruda Martins
Flair José Carrilho
Venâncio Avancini Ferreira Alves
Euclides Ayres de Castilho
Giovanni Guido Cerri

VOLUME 5

Doenças Endócrinas e Metabólicas
Doenças Osteometabólicas
Doenças Reumatológicas

Manole

© Editora Manole Ltda., 2016, por meio de contrato com os Editores.

"A edição desta obra foi financiada com recursos da Editora Manole Ltda., um projeto de iniciativa da Fundação Faculdade de Medicina em conjunto e com a anuência da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP."

Logotipos © Hospital das Clínicas – FMUSP
© Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho
Editoras: Eliane Usui e Juliana Waku
Produção editorial: Kiyomi Yamazaki Hatano

Capa: Hélio de Almeida
Imagem da capa e ilustrações: Sirio José Braz Cançado
Projeto gráfico: Hélio de Almeida e Departamento Editorial da Editora Manole
Editoração eletrônica: Luargraf Serviços Gráficos

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Clínica médica, volume 5: doenças endócrinas e metabólicas, doenças ósseas, doenças reumatológicas. – 2. ed. – Barueri, SP: Manole, 2016. – (Clínica médica)

Vários autores.
Vários editores.
Bibliografia.
ISBN 978-85-204-3896-1 (obra completa)
ISBN 978-85-204-3743-8

1. Clínica médica 2. Diagnóstico e tratamento 3. Doenças ósseas 4. Endocrinologia 5. Reumatologia I. Série.

15-08864 CDD-616.07
NLM-WB 100

Índice para catálogo sistemático:
1. Clínica médica : Medicina 616.07

Todos os direitos reservados.
Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores.
É proibida a reprodução por xerox.

A Editora Manole é filiada à ABDR – Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

Edição brasileira – 2016

Editora Manole Ltda.
Av. Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br
info@manole.com.br

Impresso no Brasil
Printed in Brazil

Editores

Mílton de Arruda Martins
Médico Clínico. Diretor da Divisão de Clínica Geral no HCFMUSP. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Flair José Carrilho
Médico Gastroenterologista. Diretor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP. Professor Titular do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Venâncio Avancini Ferreira Alves
Médico Patologista. Professor Titular do Departamento de Patologia da FMUSP.

Euclides Ayres de Castilho
Médico Epidemiologista. Professor Titular Sênior do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP.

Giovanni Guido Cerri
Médico Radiologista. Professor Titular do Departamento de Radiologia da FMUSP.

A Medicina é uma área do conhecimento em constante evolução. Os protocolos de segurança devem ser seguidos, porém novas pesquisas e testes clínicos podem merecer análises e revisões. Alterações em tratamentos medicamentosos ou decorrentes de procedimentos tornam-se necessárias e adequadas. Os leitores são aconselhados a conferir as informações sobre produtos fornecidas pelo fabricante de cada medicamento a ser administrado, verificando a dose recomendada, o modo e a duração da administração, bem como as contraindicações e os efeitos adversos. É responsabilidade do médico, com base na sua experiência e no conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento aplicável a cada situação. Os autores e os editores eximem-se da responsabilidade por quaisquer erros ou omissões ou por quaisquer consequências decorrentes da aplicação das informações presentes nesta obra.

Foram feitos todos os esforços para se conseguir a cessão dos direitos autorais das imagens aqui reproduzidas e a citação de suas fontes. Caso algum autor sinta-se prejudicado, favor entrar em contato com a editora.

Os dados sobre os colaboradores do livro foram fornecidos por eles, mas a adequação das informações às normas institucionais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi feita pela Editora Manole e pelos Editores da obra.

Editoras Setoriais

Ana Claudia Latronico
Professora Titular da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Berenice Bilharinho de Mendonça
Mestre em Endocrinologia pela FMUSP. Especialista em Endocrinologia e Endocrinologia Pediátrica. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Professora Titular da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá
Mestre em Reumatologia pela FMUSP. Especialista em Reumatologia pela FMUSP. Doutora em Reumatologia pela FMUSP. Professora Titular da Disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Regina Matsunaga Martin
Especialista em Endocrinologia pela FMUSP. Doutora em Medicina pela FMUSP. Médica Assistente da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Chefe da Unidade de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Endocrinologia do HCFMUSP.

Rosa Maria Rodrigues Pereira
Mestre em Reumatologia pela FMUSP. Especialista em Reumatologia pela FMUSP. Doutora em Reumatologia pela FMUSP. Professora Titular da disciplina de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Colaboradores

Adriana Gonçalves Juliano
Especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem e Patologia pela FMUSP.

Alexander Augusto de Lima Jorge
Professor Associado da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Alexsandra C. M. de Moura Ribeiro
Mestre em Pediatria pela FMUSP. Especialista em Pediatria/Endocrinologia Pediátrica pela SBP. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Professora Instrutora da disciplina de Pediatria/Endocrinologia Pediátrica do departamento de Pediatria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Membro da EndoSociety. Membro da ESPE.

Alfredo Halpern
Especialista em Endocrinologia pela SBEM. Doutor em Endocrinologia. Professor Associado da disciplina de Endocrinologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Ana Amélia Fialho de Oliveira Hoff
Doutora em Endocrinologia pela UNIFESP. Chefe da Unidade de Oncologia Endócrina do ICESP da FMUSP.

Ana Claudia Latronico
Professora Titular da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Ana Cristina de Medeiros Ribeiro
Médica Reumatologista Assistente do Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo do HCFMUSP. Médica Reumatologista Assistente do Serviço de Reumatologia da Divisão de Clínica Médica II do Instituto Central do HCFMUSP.

Ana Lucia de Sá Pinto
Mestre em Pediatria e Medicina Esportiva pela FMUSP. Médica Assistente da disciplina de Reumatologia do FMUSP. Professora Colaboradora da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Ana Luisa Garcia Calich
Especialista em Reumatologia pelo HCFMUSP. Doutora em Reumatologia pela FMUSP. Médica Colaboradora do Ambulatório de Vasculite do Hospital São Paulo da UNIFESP.

Ana Paula Luppino Assad
Assistente da disciplina de Reumatologia da FMUSP.

Andrea Glezer
Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Neuroendocrinologia da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Médica Pesquisadora do LIM25 do HCFMUSP.

Ari Stiel Radu Halpern
Mestre em Reumatologia pela FMUSP. Doutor em Reumatologia pela FMUSP. Professor Assistente da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Berenice Bilharinho de Mendonça
Mestre em Endocrinologia pela FMUSP. Especialista em Endocrinologia e Endocrinologia Pediátrica. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Professora Titular da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Bruno Ferraz de Souza
Especialista em Endocrinologia pela FMUSP. Doutor em Endocrinologia pela University College of London, Reino Unido. Médico Assistente e Pesquisador do LIM18 da disciplina de Endocrinologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP. Primeiro Secretário da Abrasso-São Paulo. Membro da Diretoria do Departamento de Endocrinologia Básica da SBEM.

Carla Gonçalves Schahin Saad
Especialista em Reumatologia pela FMUSP. Doutora em Reumatologia pela FMUSP. Médica Assistente da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Carolina de Castro Rocha Betônico
Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela SBEM. Doutoranda em Endocrinologia na FMUSP. Professora da disciplina de Endocrinologia da UNOESTE.

Caroline Serrano do Nascimento
Mestre em Ciências (Fisiologia Humana) pelo ICB-USP. Doutora em Ciências (Fisiologia Humana) pelo ICB-USP.

Célio Roberto Gonçalves
Mestre em Reumatologia pela FMUSP. Especialista em Reumatologia pela FMUSP. Doutor em Reumatologia pela FMUSP. Professor Doutor da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP. Chefe da Unidade de Síndrome de Behçet do HCFMUSP.

Cintia Cercato
Especialista em Endocrinologia pela SBEM. Doutora em Endocrinologia. Professora da disciplina de Obesidade do departamento de Clínica Médica – Endocrinologia da FMUSP.

Cláudia Goldenstein-Schainberg
Professora Colaboradora do Departamento de Clínica Médica/Reumatologia da FMUSP. Chefe do Laboratório de Imunologia Celular do Serviço de Reumatologia da Divisão de Clínica Médica II do Instituto Central do HCFMUSP. Chefe do Ambulatório de Artrites da Infância do Serviço de Reumatologia do Instituto Central do HCFMUSP.

Cristiano Roberto Grimaldi Barcellos
Doutor em Ciências pela FMUSP. Professor da disciplina de Endocrinologia e Metabologia da PUC-SP.

Daniel Fiordelisio de Carvalho
Especialista em Endocrinologia e Metabologia e Clínica Médica pelo HCFMUSP. Médico Assistente do Pronto-Socorro de Clínica Médica do HCFMUSP.

Daniel Soares Freire
Especialista em Endocrinologia e Metabologia pelo HCFMUSP. Doutor em Ciências pela FMUSP. Endocrinologia do ICESP.

Danieli Castro Oliveira de Andrade
Especialista em Reumatologia do FMUSP. Doutora em Reumatologia; Pós-doutorado pela University de Cornell (NY). Diretora Científica da SPR 2016-2018.

Debora Lucia Seguro Danilovic
Especialista em Endocrinologia pela FMUSP. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Professora da disciplina de Endocrinologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP. Médica Doutora do Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM25) da FMUSP. Médica do ICESP.

Delmar Muniz Lourenço Junior
Doutor e pós-doutorado pela FMUSP. Médico Assistente da Disciplina de Endocrinologia do HCFMUSP e do ICESP.

Diane Belchior Paraiba
Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP. Doutora em Ciências (Endocrinologia) pela FMUSP.

Diogo Souza Domiciano
Especialista em Reumatologia pelo HCFMUSP. Doutor em Ciências (Reumatologia) pela FMUSP. Professor Assistente da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica do HCFMUSP. Membro da Sociedade Paulista de Reumatologia. Membro da Abrasso.

Eder C. R. Quintão
Professor Emérito de Clínica Médica da FMUSP. Membro da Academia Brasileira de Ciências.

Edna Regina Nakandakare
Especialista em Endocrinologia pela FMUSP. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Professora da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Eduardo Ferreira Borba Neto
Mestre em Reumatologia pela FMUSP. Especialista em Reumatologia. Doutor em Reumatologia pela FMUSP. Professor Associado da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Elaine Maria Frade Costa
Especialista em Endocrinologia e Metabologia na FMUSP. Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP. Professora Associada da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP. Médica Supervisora da Divisão de Endocrinologia do HCFMUSP. Chefe da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do Serviço de Endocrinologia do HCFMUSP.

Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá
Mestre em Reumatologia pela FMUSP. Especialista em Reumatologia. Doutora em Reumatologia pela FMUSP. Professora Titular da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica pela FMUSP.

Ericka Barbosa Trarbach
Mestre em Genética e Biologia Molecular. Doutora em Genética e Biologia Molecular.

Fernanda Rodrigues Lima
Mestre em Ciências pela FMUSP. Especialista em Reumatologia pelo SBR e em Medicina Esportiva pelo SBME. Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Fernando Henrique Carlos de Souza
Especialista em Reumatologia pelo HCFMUSP. Doutor em Ciências Médicas pela FMUSP.

Giovanni Guido Cerri
Especialista em Tomodensitometria pelo Centre Hospitalier et Universitaire Saint-Antoine. Professor Titular de disciplina de Radiologia do departamento de Radiologia e Oncologia da FMUSP. Presidente do Conselho Diretor do Instituto de Radiologia do HCFMUSP.

Heidi Lui Reinhardt
Especialista em Endocrinologia e Metabologia pelo SBEM.

Hilton Muniz Leão Filho
Especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pelo Hospital das Clínicas da UFMG. Médico Assistente da Radiologia Abdominal do HCFMUSP.

Ieda Maria Magalhães Laurindo
Doutora em Ciências (Reumatologia) pela FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Reumatologia da Divisão de Clínica Médica II do Instituto Central do HCFMUSP. Professora Colaboradora do Departamento de Clínica Médica/ Reumatologia da FMUSP.

Ivo Jorge Prado Arnhold
Professor Associado da disciplina de Endocrinologia da FMUSP.

Jaqueline Barros Lopes
Especialista em Reumatologia pelo HCFMUSP. Doutora em Reumatologia pela FMUSP. Título de Especialista em Reumatologia pela SBR.

José Antonio Miguel Marcondes
Livre-Docente em Endocrinologia pela FMUSP. Professor Doutor da Disciplina de Endocrinologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP. Coordenador do Ambulatório de Síndromes Hiperandrogênicas do HCFMUSP.

Julio Cesar Bertacini de Moraes
Especialista em Reumatologia pelo HCFMUSP. Doutor em Ciências Médicas pela FMUSP. Médico Assistente da disciplina de Reumatologia da FMUSP.

Karina Rossi Bonfiglioli
Doutora em Ciências Médicas (Reumatologia) pela FMUSP. Médica Assistente do Ambulatório de Reumatologia do HCFMUSP e do Centro de Medicamentos de Alta Complexidade (CEDMAC).

Larissa Garcia Gomes
Especialista em Endocrinologia pela FMUSP. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Médica Assistente do HCFMUSP.

Leandro Lara do Prado
Especialista em Reumatologia pela FMUSP. Médico Assistente da Disciplina de Reumatologia do HCFMUSP.

Leandro Tavares Lucato
Coordenador do grupo de Neurorradiologia Diagnóstica e chefe do setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia do HCFMUSP (InRad). Coordenador da Neurorradiologia do Centro de Diagnósticos Brasil.

Leila Suemi Harima Letaif
Especialista em Endocrinologia e Metabologia em Clínica Médica pela FMUSP. Médica Assistente do Pronto-Socorro de Clínica Médica do HCFMUSP.

Lissiane Karine Noronha Guedes
Médica Assistente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP.

Luana Gerheim Machado
Especialista em Reumatologia pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. Doutoranda da disciplina de Reumatologia da FMUSP.

Luciana Parente Costa Seguro
Especialista em Reumatologia pelo HCFMUSP. Doutora em Ciências Médicas (Reumatologia) pela FMUSP. Médica Assistente da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Luciani Renata Silveira de Carvalho
Especialista em Endocrinologia pela SBEM. Doutora em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo. Médica Assistente da Disciplina de Endocrinologia do HCFMUSP.

Luiz Fernando Vitule
Médico Radiologista. Doutor em Radiologia pela FMUSP. Médico Assistente do Instituto de Radiologia do HCFMUSP.

Madson Queiroz de Almeida
Especialista em Endocrinologia da FMUSP. Doutor em Endocrinologia pela FMUSP. Professor da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Marcello Delano Bronstein
Especialista em Endocrinologia e Metabologia. Doutor em Endocrinologia e Metabologia. Professor Associado da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP. Chefe da Unidade de Neuroendrocrinologia. Serviço de Endocrinologia e Metabologia HCFMUSP.

Marcelo Bordalo Rodrigues
Médico Radiologista. Diretor do Serviço de Radiologia do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HCFMUSP.

Marcia Nery
Especialista em Endocrinologia. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Médica Chefe da Unidade de Diabetes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Márcia Silva Queiroz
Mestre em Endocrinologia pela FMUSP. Especialista em Endocrinologia pela FMUSP. Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Diabetes do HCFMUSP.

Márcio Carlos Machado
Especialista em Endocrinologia pela SBEM. Doutor em Ciências (Endocrinologia e Metabologia) pela FMUSP. Médico Assistente Doutor, unidade de neuroendocrinologia, serviço de endocrinologia e metabologia do HCFMUSP.

Marcio Correa Mancini
Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela SBEM. Doutor em Ciências na Área de Endocrinologia e Metabologia. Professor-chefe do Grupo de Obesidade da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP. Ex-presidente da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade (ABESO). Vice-Presidente do Departamento de Obesidade da SBEM.

Marco Antonio Gonçalves Pontes Filho
Médico Reumatologista pela FMUSP. Médico Reumatologista Assistente das disciplinas de Reumatologia e Ortopedia da FMUSP. Membro da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima
Especialista em Endocrinologia e Metabologia pelo HCFMUSP. Professor da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Maria Adelaide Albergaria Pereira
Especialista em Endocrinologia pelo SBEM. Doutora em Ciências (Endocrinologia) pela FMUSP. Professora Assistente da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do departamento de Clínica Médica do HCFMUSP.

Maria Candida B. Villares Fragoso
Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP. Professora Associada da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Maria Cristina Chammas
Mestre em Ciências. Especialista em Radiologia. Doutora em Ciências. Professora e Diretora do Serviço de US do departamento de Radiologia e Oncologia da FMUSP.

Maria Edna de Melo
Especialista em Endocrinologia e Metabologia pelo SBEM. Doutora em Endocrinologia pela USP. Diretora da Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica.

Maria Elizabeth Rossi da Silva
Mestre em Endocrinologia pela FMUSP. Especialista em Diabetes. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Professora Colaboradora da FMUSP. Assistente Doutora do HCFMUSP. Responsável pelo Laboratório de Carboidratos e Radioimunoensaios da FMUSP.

Maria Lucia C. C. Giannella
Professora Associada da disciplina de Endocrinologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Maria Teresa Correia Caleiro
Especialista em Reumatologia pelo HCFMUSP. Doutora em Ciências (Reumatologia) pela FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP. Responsável pelo Ambulatório de Doença Mista do Tecido Conectivo e Responsável pela Capilarosocopia Periungueal. Membro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Membro da Sociedade Paulista de Reumatologia. Membro da Associação Paulista de Reumatologia.

Maria Tereza Nunes
Mestre em Ciências (Biologia Molecular) pela UNIFESP. Doutora em Ciências (Biologia Molecular) pela UNIFESP. Professora Titular da disciplina de Fisiologia do departamento de Fisiologia e Biofísica do ICB-USP. Diretora do Departamento de Endocrinologia Básica SBEM. Membro da Comissão de Ensino da Sociedade Brasileira de Fisiologia. Presidente da Comissão de Apoio Pedagógico (CAP) – Pró-Reitoria de Graduação USP.

Mariana Furieri Guzzo
Especialista em Endocrinologia pela Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina de São Paulo. Membro da Endocrine Society e Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBEM).

Mariana Ortega Perez
Reumatologista pelo HCFMUSP. Pós-graduanda do Curso de Ciências Médicas da FMUSP.

Marisa Passarelli
Doutora em Fisiologia Humana pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Bióloga, Responsável Substituta pelo Laboratório de Lípides (LIM10) da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da FMUSP.

Mauricio Levy Neto
Mestre em Reumatologia pela FMUSP. Especialista em Reumatologia pela FMUSP. Doutor em Reumatologia pela FMUSP. Professor da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP. Membro da Sociedades Brasileira e Paulista de Reumatologia. Membro das Associações Brasileira e Paulista de Medicina.

Meyer Knobel
Doutor em Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP. Professor Associado da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP. Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Michelle Patrocínio Rocha
Doutora em Endocrinologia pela FMUSP.

Michelle Remião Ugolini Lopes
Mestre em Reumatologia pela FMUSP. Especialista em Reumatologia pela FMUSP. Médica Assistente da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Milena Gurgel Teles Bezerra
Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Médica Pesquisadora do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Divisão de Clínica Médica I do Instituto Central do HCFMUSP.

Nádia Emi Aikawa
Doutora em Ciências Médicas (Reumatologia) pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do HCFMUSP e pediatra do Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo do HCFMUSP.

Nicolau Lima Neto
Mestre em Endocrinologia pela FMUSP. Especialista em Endocrinologia pelo SBEM. Doutor em Endocrinologia pela FMUSP. Professor Assistente. Membro da SBEM e da Sociedade Latino-americana de Tireoide (LATS).

Nina Rosa de Castro Musolino
Especialista em Endocrinologia e Metabologia. Doutora em Endocrinologia. Supervisora da Unidade de Neuroendocrinologia da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP.

Osmar de Cássio Saito
Doutor em Radiologia pela FMUSP. Médico Assitente do Instituto de Radiologia do HCFMUSP.

Patricia Helena Zanoni
Médica Preceptora do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Divisão de Clínica Médica I do Instituto Central do HCFMUSP.

Pedro Henrique Silveira Corrêa
Doutor em Endocrinologia pela FMUSP. Responsável pela Unidade de Doenças Ósteo-Metabólicas do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Divisão de Clínica Médica I do Instituto Central do HCFMUSP.

Percival Degrava Sampaio Barros
Especialista em Reumatologia pela UNICAMP. Doutor em Reumatologia pela UNICAMP. Assistente-Doutor da disciplina de Reumatologia da FMUSP.

Raquel Soares Jallad
Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica do HCFMUSP.

Regina Matsunaga Martin
Especialista em Endocrinologia pela FMUSP. Doutora em Medicina pela FMUSP. Médica Assistente da Disciplina de Endocrinologia. Chefe da Unidade de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Endocrinologia do HCFMUSP.

Renata Miossi
Especialista em Reumatologia pela FMUSP. Professora Assistente da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Ricardo Fuller
Mestre em Reumatologia pela FMUSP. Especialista em Reumatologia pelo HCFMUSP. Doutor em Reumatologia. Responsável pelo Ambulatório de Artropatias Microcristalinas do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP.

Ricardo Vessoni Perez
Especialista em Endocrinologia e Metabologia pelo HCFMUSP.

Rodrigo de Almeida Toledo
Mestre em Genética Médica – Endocrinologia pela FMUSP. Doutor em Genética Médica – Endocrinologia pela FMUSP.

Ronaldo Hueb Baroni
Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP. Professor Assistente da disciplina de Radiologia Geniturinária do departamento de Radiologia do HCFMUSP. Chefe do Grupo de Imagem Abdominal e Coordenador do Setor de Ressonância Magnética do Hospital Israelita Albert Einstein.

Rosa Maria Rodrigues Pereira
Mestre em Reumatologia pela FMUSP. Especialista em Reumatologia pela FMUSP. Doutora em Reumatologia pela FMUSP. Professora Titular da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Rosalinda Y. Asato de Camargo
Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Professora Colaboradora da disciplina de Endocrinologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Samuel Katsuyuki Shinjo
Mestre em Biologia Molecular pela UNIFESP. Especialista em Reumatologia pelo HCFMUSP. Doutor em Ciências pela UNIFESP. Professor Doutor pela disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Sandra Gofinet Pasoto
Doutora em Ciências. Médica Assistente Doutora do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP.

Sergio Keidi Kodaira
Especialista em Diagnóstico por Imagens pelo CBTC. Doutor em Ciências pela FMUSP.

Sergio Pereira de Almeida Toledo
Professor Associado Sênior da disciplina de Endocrinologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Sharon Nina Admoni
Especialista em Endocrinologia Metabologia e Clínica Médica pelo HCFMUSP.

Silvia Vanessa Lourenço
Professora Associada da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (USP), responsável pelo Serviço de Biópsia de Glândulas Salivares Menores da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP.

Simão Augusto Lottenberg
Mestre em Endocrinologia. Especialista em Endocrinologia. Doutor em Endocrinologia.

Sorahia Domenice
Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Médica Assistente da Disciplina de Endocrinologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Suemi Marui
Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Chefe da Unidade de Tireoide, Disciplina de Endocrinologia do HCFMUSP. Responsável pelo Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM25) da FMUSP.

Sylvia Asaka Yamashita Hayashida
Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Ginecologia Endócrina da Divisão de Clínica Ginecológica do Instituto Central do HCFMUSP.

Tânia Aparecida Sartori Sanchez Bachega
Livre-Docente pela FMUSP. Professora Associada da disciplina de Endocrinologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Vilma dos Santos Trindade Viana
Doutora em Imunologia pelo ICB-USP. Mestre em Imunologia pela Escola Paulista de Medicina da UNIFESP. Especialista em Imunologia pelo WHO/IRTC/Hôpital Cantonal de Genève (Suíça). Pesquisadora da disciplina de Reumatologia da FMUSP.

Vinicius Nahime de Brito
Doutor em Ciências pela FMUSP.

Virgínia Lucia Nazario Bonoldi
Mestre em Ciências pela FMUSP. Doutora em Ciências pela FMUSP.

Walcy Paganelli Rosolia Teodoro
Mestre em Biologia Celular e Tecidual pelo ICB-USP. Especialista em Biologia Celular e Bioquímica de Proteínas pela FMUSP. Doutora em Ciências Médicas pela FMUSP. Professora Pesquisadora da disciplina de Reumatologia do departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Sumário

Doenças Osteometabólicas

Editoras: Rosa Maria Rodrigues Pereira, Regina Matsunaga Martin

Doenças Reumatológicas

Editoras: Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, Rosa Maria Rodrigues Pereira

Volumes da obra *Clínica Médica*

Volume 1

- Atuação da Clínica Médica
  Editores: Mílton de Arruda Martins, Paulo Andrade Lotufo
- Sinais e Sintomas de Natureza Sistêmica
  Editores: Mílton de Arruda Martins, Paulo Andrade Lotufo
- Medicina Preventiva
  Editor: Euclides Ayres de Castilho
- Saúde da Mulher
  Editores: Edmund Chada Baracat, Marcelo Zugaib, José Maria Soares Júnior, Rossana Pulcineli Vieira Francisco
- Envelhecimento e Geriatria
  Editor: Wilson Jacob Filho
- Medicina Física e Reabilitação
  Editora: Linamara Rizzo Battistella
- Medicina Laboratorial na Prática Médica
  Editores: Alberto José da Silva Duarte, Leila Antonangelo, Marcelo Henrique Wood Faulhaber

Volume 2

- Doenças Cardiovasculares
  Editores: José Antonio Franchini Ramires, Roberto Kalil Filho, Carlos V. Serrano Jr.
- Doenças Respiratórias
  Editores: Carlos R. R. Carvalho, Gustavo Faibischew Prado
- Emergências e Terapia Intensiva
  Editores: Irineu Tadeu Velasco, Fabiano Pinheiro da Silva, Rodrigo Antonio Brandão Neto

Volume 3

- Doenças Hematológicas
  Editora: Sandra Fátima Menosi Gualandro
- Oncologia
  Editores: Paulo Marcelo Gehm Hoff, Jorge Sabbaga
- Doenças Renais
  Editores: Irene de Lourdes Noronha, Roberto Zatz

Volume 4

- Doenças do Aparelho Digestivo
  Editor: Flair José Carrilho
- Nutrição e Doenças Nutricionais
  Editor: Flair José Carrilho

Volume 5

- Doenças Endócrinas e Metabólicas
  Editoras: Berenice Bilharinho de Mendonça, Ana Claudia Latronico
- Doenças Osteometabólicas
  Editoras: Rosa Maria Rodrigues Pereira, Regina Matsunaga Martin
- Doenças Reumatológicas
  Editoras: Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, Rosa Maria Rodrigues Pereira

Volume 6

- Doenças dos Olhos
  Editores: Remo Susanna Jr., Suzana Matayoshi, Pedro C. Carricondo
- Doenças dos Ouvidos, Nariz e Garganta
  Editor: Ricardo Ferreira Bento
- Neurologia
  Editor: Ricardo Nitrini
- Transtornos Mentais
  Editores: Helio Elkis, Carmita Helena Najjar Abdo

Volume 7

- Alergia e Imunologia Clínica
  Editores: Jorge Kalil, Fabio Morato Castro
- Doenças da Pele
  Editores: Cyro Festa Neto, José Antonio Sanches Júnior
- Doenças Infecciosas e Parasitárias
  Editores: Aluísio Augusto Cotrim Segurado, Marcos Boulos, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda

Prefácio à 1ª edição

O Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sentem-se orgulhosos com mais um produto de seu Projeto Editorial, o livro de Clínica Médica.

Depois do *Clínica Cirúrgica*, sucesso absoluto devido a sua qualidade editorial, sua abrangência temática e exposição didática, lançamos o *Clínica Médica*, com a mesma qualidade e uma dimensão ainda maior, incorporando o aprendizado do primeiro.

Além de o *Clínica Médica* estar atualizado com todos os conhecimentos médicos, retrata a experiência acumulada pelos Serviços do Hospital das Clínicas nesses 65 anos de existência, os avanços científicos lá realizados, além dos projetos extramuros na comunidade.

Dezenas dos mais renomados e experientes médicos e professores brasileiros se debruçaram para transformar esta edição num projeto de grande alcance médico e social buscando atender o estudante, o residente, o médico em atividade clínica e o professor.

A obra abrange aspectos epidemiológicos, com ênfase em dados brasileiros; normatiza condutas, com ênfase nas recomendadas em nossos serviços; e atualiza os dados fisiopatológicos, imunológicos, diagnósticos e clínicos.

Muitas pessoas, além dos Colaboradores, foram fundamentais para chegarmos aqui: os Editores, Professores Mílton de Arruda Martins, Flair José Carrilho, Venâncio Avancini Ferreira Alves, Euclides Ayres de Castilho, Giovanni Guido Cerri e Chao Lung Wen, que tiveram a dura missão de rever os artigos, sugerir modificações e harmonizar a escrita; Amarylis Manole e equipe da Editora Manole, por dar todo suporte aos Editores; e o Núcleo Editorial do Sistema Faculdade de Medicina – Hospital das Clínicas, por tornarem possível a concretização de mais este projeto institucional.

A todos, muito obrigado.

Confio que esta obra será referência brasileira e consulta obrigatória para todos aqueles que se preocupam com o conhecimento e a atenção médica em nosso país.

Marcos Boulos
Diretor da FMUSP
Presidente do Conselho
Deliberativo do HCFMUSP

Prefácio da 2ª edição

É com muito orgulho que o Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo lançam o *Clínica Médica*.

Médicos e professores do Sistema HCFMUSP, referências no cenário brasileiro de saúde e até mesmo internacionalmente, reuniram diferentes tipos de experiência no maior hospital-escola da América Latina para compor este projeto institucional.

Com tópicos contemplados de forma objetiva e didática, esta obra ultrapassa o âmbito acadêmico e desempenha seu papel social de transmitir conhecimento para estudantes de Medicina, residentes, médicos e professores, a fim de colaborar com o aperfeiçoamento do atendimento à comunidade com base em exemplos de avanços científicos realizados.

Os sete volumes do *Clínica Médica* abordam diferentes tipos de doenças e seus respectivos tratamentos, dados clínicos, diagnósticos e normas de conduta com base na experiência de ilustres médicos e docentes do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Agradeço e parabenizo todos os colaboradores que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste projeto editorial. Cumprimento, em especial, os editores por esta tarefa.

Tenho certeza de que o *Clínica Médica* servirá de parâmetro para as atividades na área de saúde em todo o país, agregando valor à formação dos profissionais e beneficiando a sociedade.

José Otávio Costa Auler Jr.
Diretor da FMUSP e Presidente do Conselho Deliberativo do HCFMUSP

Introdução à 2ª edição

Em 2009, publicamos a primeira edição do *Clínica Médica.* Tivemos como principal objetivo criar um novo livro de Clínica Médica dedicado a estudantes de Medicina, médicos-residentes e outros médicos que exerciam atividades de medicina geral de adultos. Sabíamos que o livro também seria útil a especialistas que necessitassem de aprofundamento em áreas da Clínica Médica fora do dia a dia de suas especialidades.

O *Clínica Médica* faz parte de uma política da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e do Hospital das Clínicas da FMUSP de editar livros em que a experiência de médicos, pesquisadores e docentes dessas instituições possa contribuir para a formação, a especialização e a educação permanente dos estudantes de Medicina e médicos de nosso País.

O *Clínica Médica* obteve grande sucesso em sua primeira edição. Recebemos o Prêmio Jabuti de 2010 como o melhor livro da categoria de Ciências Naturais e Ciências da Saúde. Além disso, vários volumes da primeira edição se esgotaram.

Era o momento, então, de fazer a segunda edição. Os objetivos do livro continuam os mesmos. Mantivemos editores nas áreas de Epidemiologia, Patologia e Imagem, considerando estas áreas fundamentais para o exercício da Medicina do século XXI.

Fizemos uma revisão geral do livro, com a introdução de uma nova Seção, a de Medicina Física e Reabilitação, e a revisão da lista de capítulos de todas as seções. Capítulos foram atualizados, outros foram reescritos, e novos capítulos foram acrescentados. Mantivemos as características gerais do livro, mas o aperfeiçoamento foi substancial. Várias áreas tiveram avanços significativos nos últimos anos, e os Editores Setoriais e os Autores dos capítulos certamente incorporaram esses avanços ao texto final.

Os Editores partilham a visão de que a profissão de médico deve combinar conhecimento científico, competência técnica e uma profunda visão humanística, ética e de compromisso com o paciente. O *Clínica Médica* incorporou essa visão da Medicina e do médico.

Agradecemos, mais uma vez, a confiança e o apoio das direções da Faculdade de Medicina e do Hospital das Clínicas da FMUSP. Agradecemos, especialmente, o intenso e competente trabalho de toda a equipe da Editora Manole, sem a qual este projeto seria impossível.

Os Editores

Realidade Aumentada

Esta edição do *Clínica Médica* oferece acesso a uma ferramenta inovadora que enriquecerá o conteúdo e facilitará o aprendizado: a Realidade Aumentada.

Para acessá-la neste livro, o procedimento é este:

- Baixe o aplicativo Clínica Médica Realidade Aumentada de qualquer dispositivo com sistema operacional iOS ou Android.
- Posicione o dispositivo sobre a imagem que contém o ícone da Realidade Aumentada.
- Assim que a imagem for reconhecida pelo aplicativo, elementos virtuais em 3D serão exibidos em sobreposição ao elemento real.

Doenças Endócrinas e Metabólicas

Editoras:
Berenice Bilharinho de Mendonça
Ana Claudia Latronico

1 Abordagem dos Pacientes com Endocrinopatias

Maria Adelaide Albergaria Pereira

A endocrinologia é ramo da medicina que se dedica ao estudo do sistema endócrino, que compreende os órgãos clássicos – como tireoide, hipófise, córtex adrenal, ilhotas de Langerhans etc. – e o sistema endócrino difuso – constituído pelas células endócrinas amplamente distribuídas no organismo. Os hormônios, produzidos pelo sistema endócrino, são substâncias químicas (aminas, proteínas, esteroides etc.) responsáveis pela comunicação celular, que pode ser feita de forma endócrina (hormônio secretado atinge o tecido-alvo por via circulatória), parácrina (hormônio atinge o tecido-alvo na vizinhança de sua secreção) e autócrina (hormônio atua na mesma célula que o libera). Os hormônios interagem com receptores localizados na membrana ou no interior das células-alvo e geram sinais intracelulares que resultam em uma determinada ação. O avanço no conhecimento da biologia molecular tem estendido bastante o campo de interesse da endocrinologia, assim como de todas as especialidades médicas que atualmente incorporam o estudo dos genes.

As glândulas endócrinas podem ser controladas por hormônios produzidos em outras glândulas através de mecanismos de retroalimentação negativa ou positiva. Na retroalimentação negativa, que é o tipo de controle mais comum, um hormônio trófico, produzido em uma glândula endócrina, atua na glândula-alvo estimulando a produção de um hormônio efetor, que por sua vez inibe a produção do hormônio liberador. Por outro lado, um sinal não hormonal pode controlar a produção e secreção hormonal como, por exemplo, as concentrações plasmáticas de glicose e cálcio que controlam a produção de insulina e hormônios das paratireoides, respectivamente.

As doenças endócrinas podem ser decorrentes de hiper ou hipofunção glandular. O substrato anatomopatológico para esse mau funcionamento glandular pode ser originário de neoplasia, hiperplasia, hipoplasia, doença inflamatória etc. A disfunção pode ser primária, secundária ou mesmo terciária, isto é, ela pode decorrer, respectivamente, de doença na glândula-alvo, na glândula produtora do hormônio trófico estimulador ou na glândula produtora do fator de estimulação do hormônio trófico. Assim, é possível ter doença primária da tireoide, como tireoidites autoimunes, doença secundária a alterações hipofisárias ou doença terciária decorrentes de doenças hipotalâmicas. Sempre que houver uma disfunção glandular primária de qualquer origem (inflamatória ou neoplásica) há alteração no hormônio trófico da glândula, de tal forma que se houver hipofunção ou hiperfunção, haverá elevação ou bloqueio desse hormônio. Assim, no hipertireoidismo e na insuficiência adrenal primários, observam-se diminuição e elevação nas concentrações plasmáticas de TSH e ACTH, respectivamente.

A abordagem dos pacientes com doenças endócrinas requer conhecimentos básicos da anatomia (macro e microscópica), fisiologia, bioquímica e, muitas vezes, da biologia molecular do sistema em questão. Ela deve ser feita em várias etapas:

1. Clínica: as doenças podem se manifestar por sinais e sintomas muitas vezes bastante típicos e característicos – como a síndrome de Cushing, acromegalia, hipertireodismo etc. – e, às vezes, inespecíficos, como alguns casos de insuficiência adrenal. O paciente pode ter doença subclínica ou mesmo não apresentar nenhuma disfunção hormonal e, nesses casos, o diagnóstico é feito por meio de exames laboratoriais ou radiológicos. Exemplos dessa natureza são diabete melito assintomático, incidentaloma adrenal e neoplasia de tireoide. Doenças endócrinas também podem ser detectadas em decorrência da história familiar como, por exemplo, as neoplasias endócrinas múltiplas (NEM); nesses pacientes, o diagnóstico e tratamento podem ser feitos em pessoas completamente assintomáticas e com bioquímica negativa, por meio do rastreamento genético molecular ou clínico.

2. Bioquímica: as determinações das concentrações séricas hormonais podem confirmar o diagnóstico clínico ou estabelecer o diagnóstico subclínico das doenças endócrinas. Em alguns casos, não existe hipo ou hiperprodução hormonal, como nos casos de tumores tireoidianos e tumores adrenais não funcionantes. Ocasionalmente, determinações bioquímicas devem ser feitas em amostras de sangue colhidas em locais especiais como,

por exemplo, no cateterismo de seio petroso, procedimento no qual o sangue é colhido no seio petroso inferior para o diagnóstico da doença de Cushing.

3. Avaliação por imagem: a avaliação radiológica, como ultrassonografia da tireoide, ressonância magnética (RM) da hipófise, tomografia computadorizada (TC) das adrenais etc., tem papel fundamental na abordagem dos pacientes com doenças endócrinas. Esses exames, além de identificarem a topografia da lesão, podem indicar o prognóstico da doença, como nos casos de tumores adrenais, nos quais a imagem na TC ou RM podem indicar benignidade ou malignidade. A utilização de compostos marcados com substâncias radioativas – como o $^{131/123}$I-MIBG, octreoscan (^{111}In-octreotida), PET/CT gálio (gálio-68 DOTATATO), 18F-FDG (2-[^{18}F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose) – pode ser útil tanto no diagnóstico ($^{131/123}$I-MIBG e feocromocitoma) como no tratamento (^{131}I e câncer de tireoide) das doenças endócrinas. Métodos de detecção de tumor metastático, como 18F-FDG, PET/CT gálio e o octreoscan, têm papel cada vez maior na avaliação da extensão da doença, bem como no eventual tratamento.

4. Avaliação anatomopatológica: o diagnóstico histológico das lesões endócrinas também é fundamental, tanto para a confirmação do diagnóstico clínico, bioquímico e radiológico como também para nortear o tratamento. Dessa forma, a citologia aspirativa do nódulo de tireoide dita a abordagem, expectante ou cirúrgica, desse tipo de nódulo. O diagnóstico histológico de um tumor adrenal ou de pâncreas também visa estabelecer a forma de seguimento do paciente, como por exemplo a frequência da realização de imagens no pós-operatório e a necessidade de profilaxia com quimioterápico ou radioterapia. O estudo imuno-histoquímico do tumor também pode estabelecer o diagnóstico final e fornecer informações sobre sua funcionalidade; por exemplo, imuno-histoquímica positiva para ACTH em um tumor de hipófise confirma que esse tumor é um corticotrofinoma.

5. Molecular: o diagnóstico molecular de uma doença pode estabelecer a forma de seguimento do paciente acometido e orienta para a investigação da doença em questão nos outros membros da família. A detecção de um familiar acometido com a mesma mutação determina a necessidade de avaliação clínica e, muitas vezes, uma conduta profilática, como a tireoidectomia nos pacientes com mutação no proto-oncogene *RET* em casos de NEM tipo 2A.

Portanto, investigações clínica, laboratorial, radiológica, patológica e molecular são essenciais no estudo dos pacientes com doenças endócrinas. Nos próximos capítulos, serão discutidas as principais doenças endócrinas tendo como base a experiência do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP, procurando orientar o clínico a respeito de qual a melhor abordagem diagnóstica e terapêutica para cada uma delas.

2 Distúrbios do Desenvolvimento Sexual

Elaine Maria Frade Costa
Sorahia Domenice
Berenice Bilharinho de Mendonça

SUMÁRIO

Introdução

O processo de desenvolvimento sexual nos mamíferos inicia-se com o estabelecimento do sexo cromossômico do zigoto no momento da fertilização. Esse processo é constituído por uma sequência de eventos específicos do ponto de vista de tecido e tempo, e do qual participam inúmeros genes, fatores transcricionais, hormônios e receptores hormonais. Essa interação determinará a transformação do tecido gonadal embrionário indiferenciado no tecido gonadal adulto, feminino ou masculino, além de todos os eventos subsequentes secundários à secreção hormonal gonadal (desenvolvimento da genitália interna e externa).

O desenvolvimento sexual humano no período pré-natal é dividido em duas etapas distintas e consecutivas: determinação e diferenciação sexuais.

A determinação sexual compreende os processos envolvidos no desenvolvimento do sexo gonadal, isto é, os eventos que induzem o desenvolvimento da crista genital embrionária em gônada bipotencial e sequencialmente em testículo ou ovário.

A diferenciação sexual refere-se aos processos subsequentes à organogênese gonadal dependente da produção hormonal e que resultam no desenvolvimento da genitália interna e externa.

A determinação e diferenciação sexuais ocorrem pela expressão de vários genes localizados nos cromossomos sexuais e autossomos que atuam em uma complexa cascata interativa[1,2].

Embriologia do desenvolvimento gonadal

Com a nova metodologia de análise gênica, o sequenciamento de larga escala, o número de genes envolvidos no desenvolvimento gonadal tem aumentado a cada ano, porém o papel que cada um deles desempenha no desenvolvimento gonadal normal e na etiologia das patologias gonadais ainda não está completamente definido (Tabela 1).

Desenvolvimento da gônada masculina

O início do desenvolvimento testicular é caracterizado pelo aparecimento das células precursoras das células de Sertoli originadas a partir da diferenciação das células somáticas do epitélio celômico da gônada primitiva. Ao final do processo de diferenciação celular, as células precursoras das células de Sertoli proliferam e se agregam ao redor das células germinativas primitivas ou gonócitos, alinhando-se em estruturas semelhantes a cordões. Estes adquirem então uma luz, dando origem aos túbulos seminíferos na puberdade. As células germinativas permanecem dentro dos cordões sexuais até o início da puberdade, quando entram em processo de meiose, iniciando-se a espermatogênese. As células de Sertoli são responsáveis pelo processo organizacional que ocorre durante o desenvolvimento da gônada masculina.

A diferenciação das células de Leydig a partir das células intersticiais presentes entre os cordões sexuais ocorre cerca de uma semana após o aparecimento das células de Sertoli. Ações parácrinas das células de Sertoli, provavelmente via hormônio antimülleriano, parecem ser as

Tabela 1. Etiopatogenia genética das anomalias da determinação e diferenciação sexual

Gene					
Símbolo	**Nome**	**Lócus**	**Proteína**	**Ação da proteína**	**Fenótipo em humanos portadores de mutações**
AMH	*Anti-mullerian hormone*	19p13.3	AMH	Regressão dos ductos de Müller	Síndrome da persistência dos ductos müllerianos
AMHR TIPO II	*Anti-mullerian hormone receptor type II*	12q12-13	AMHR	Receptor do AMH	Síndrome da persistência dos ductos müllerianos
AR	*Androgen receptor*	Xq11-12	AR	Receptor androgênico	DDS 46,XY por insensibilidade aos andrógenos: forma parcial e completa
ARX	*Aristaless-related homeobox*	Xp22.13	ARX	Fator de transcrição	DG 46,XY, epilepsia, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor
ATRX	*X-linked alpha-thalassemia and mental retardation*	Xq13	ATRX (ou XNP)	Proteína de remodelação da cromatina	DG 46,XY, malformações corporais, alfa-talassemia, retardo mental
CBX2	*Chromobox homolog 2*	17q25	CBX2	Proteína repressora da atividade transcricional	DG 46,XY, 46,XY com genitália feminina e ovários normais
CYB5	*Cytochrome b5*	18q23	Citocromo b5	Cofator doador de elétrons	DG 46,XY, meta-hemoglobinemia tipo IV
CYP11A1	*Cytochrome P450, subfamily xia, polypeptide 1*	15q23-q24	P450scc	Enzimática	DDS 46,XY – HAC lipoídica
CYP11B1	*Cytochrome P450, subfamily xib, polypeptide 1*	8q24	11-beta-hidroxilase	Enzimática	DDS 46,XY – HAC virilizante
CYP17A1	*Cytochrome P450, family 17, subfamily a, polypeptide 1*	10q24-25	17-alfa-hidroxilase; 20,22-liase	Enzimática	DDS 46,XY
CYP19	*Cytochrome P450, family 19, subfamily a, polypeptide 1*	15q21.1	P450 aromatase	Enzimática	DDS 46,XX
CYP21A2	*Cytochrome P450, family 21, subfamily a, polypeptide 2*	6q21.3	21-hidroxilase	Enzimática	DDS 46,XX – HAC virilizante
DHH	*Desert hedgehog*	12q12-13.1	DHH	Molécula sinalizadora	DG 46,XY, polineuropatia minifascicular
DMRT1	*Double sex, Mab3, related transcription factor 1*	9p24.3	DMRT1	Fator de transcrição	DG 46,XY (deleções da região 9p)
DSS locus (DAX1)	*Dosage sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia, X chromosome 1*	Xp21.3	DAX1 (ou NR0B1A)	Fator de transcrição	DG 46,XY, face dismórfica, palato fendido, retardo mental facultativo (duplicação do lócus DDS)
FOG2/ZFPM2	*Friend of GATA 2/zinc finger protein multitype 2*	8q23.1	FOG2	Proteína moduladora	DG 46,XY, hipogonadismo hipergonadotrófico com defeito cardíaco congênito
FOXL2	*Forkhead transcriptional factor 2*	3q23	FOXL2	Fator de transcrição	Falência ovariana prematura, síndrome da blefarofimose-ptose-epicanto invertido
GATA4	*GATA-binding protein 4*	8p23.1-p22	GATA 4	Fator de transcrição	DG 46,XY com ou sem anormalidade cardíaca
GR	*Glicocorticoid receptor*	5q31	GR	Receptor de glicocorticoide	DDS 46,XX – insensibilidade aos glicocorticoides

(continua)

Tabela 1. Etiopatogenia genética das anomalias da determinação e diferenciação sexual (*continuação*)

Gene					
Símbolo	**Nome**	**Lócus**	**Proteína**	**Ação da proteína**	**Fenótipo em humanos portadores de mutações**
HSD3B2	*3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2*	1p13.1	3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2	Enzimática	DDS 46,XY – HAC DDS 46,XX – HAC
LHCG R	*LHCG receptor*	2p21	LHCGR	Receptor hCG/LH	DDS por hipoplasia das células de Leydig
MAMLD1/ CXORF6	*Mastermind-like domain containing 1/ chromosome X open reading frame 6*	Xq28	MAMLD1/CXORF6	Coativador transcricional	DG 46,XY, hipospadia, FOP
MAP3K1	*Mitogen-activated protein kinase 1*	5q11.2	MAP3K1	Cinase	DG 46,XY
NR5A1/SF1	*Nuclear receptor subfamily 5 group A member 1/steroidogenic factor 1*	9q33	NR5A1/SF1	Fator de transcrição	Amplo espectro de apresentação clínica: DG 46,XY com ou sem insuficiência adrenal, FOP
P450-OR	*Cytochrome P450 oxidoreductase*	7q11.2	P450 oxidorredutase	Fator doador de elétrons	DDS 46,XY – deficiência múltipla das enzimas mitocondriais P450 DDS 46,XX – deficiência múltipla das enzimas mitocondriais P450
RSPO1	*R-spondin homolog 1*	1p34.3	RSPO1	Molécula sinalizadora	DDS 46,XX testicular ou ovário-testicular, queratose palmoplantar, predisposição a carcinoma de pele
SOX3	*SRY-related, HMG-box gene 3*	Xq27.1	SOX3	Fator de transcrição	DDS 46,XX testicular, retardo de crescimento e desenvolvimento
SOX9	*SRY-related, HMG-box gene 9*	17q24.3-25.1	SOX9	Fator de transcrição	DG 46,XY e displasia campomélica
SRD5A2	*Steroid 5-alpha-reductase 2*	2p23	5-alfarredutase tipo 2	Enzimática	DDS 46,XY
SRY	*Sex-determining region-Y chromosome*	Yp11.3	SRY	Fator de transcrição	DG 46,XY
StAR	*Steroidogenic acute regulatory protein*	8p11.2	Proteína reguladora da esteroidogênese aguda	Proteína transportadora	DDS 46,XY – HAC lipoídica
WNT4	*Wingless-type mmtv integration site family, member 4*	1p35	WNT4	Molécula sinalizadora	Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, agenesia renal, hiperandrogenismo (inativação gênica) DG 46,XY (duplicação gênica)
WT1	*Wilms' tumour 1*	11p13	WT1	Fator de transcrição	DG 46,XY – síndrome de Frasier, síndrome de Denys-Drash, síndrome WAGR
WWOX	*WW domain containing oxidoreductase*	16q23.3-q24.1	WWOX	Enzimática (oxidorredutase)	DG 46,XY

DDS = distúrbios do desenvolvimento sexual; DG = disgenesia gonadal; FOP = falência ovariana primária; HAC = hiperplasia adrenal congênita.

responsáveis pela indução da diferenciação das células precursoras mesenquimais nas células de Leydig[3,4]. A secreção de testosterona pelas células de Leydig inicia-se a partir da oitava semana de vida intrauterina.

Desenvolvimento da gônada feminina

A presença das células germinativas é fundamental para o processo de desenvolvimento ovariano normal, o que não ocorre na gônada masculina. A ausência dessas células no primórdio gonadal feminino impede a formação ovariana, resultando em um tecido fibroso e não funcional.

Somente a partir da décima semana de gestação, com o desenvolvimento de uma segunda geração de cordões sexuais, a estrutura ovariana começa a ser reconhecida. Os cordões sexuais corticais secundários constituem as estruturas de suporte para as células germinativas que migraram. Por volta da 16ª semana, esses cordões se decompõem e circundam as células germinativas primordiais. As células germinativas, então, se diferenciam em ovogônios, e as células dos cordões sexuais, em células foliculares, formando os folículos ovarianos primordiais na porção cortical ovariana. Os folículos primordiais contendo os oócitos diploides vão permanecer quiescentes até a puberdade. As células foliculares e as células de Sertoli se originam das mesmas linhagens precursoras, assim como as células da teca e as células de Leydig[3,4].

Embriologia do desenvolvimento genital

Desenvolvimento da genitália interna

Até a oitava semana de gestação, o trato genital interno primitivo é indistinguível entre os sexos. Os ductos paramesonéfricos (ductos de Müller) e os ductos mesonéfricos (ductos de Wolff) constituem os dois sistemas de ductos internos presentes no feto (Figura 1). A secreção de testosterona pelos testículos fetais se inicia a partir da sétima semana de gestação e induz a masculinização das estruturas da genitália interna por uma ação predominantemente local da testosterona nos ductos de Wolff. A diferenciação da genitália interna masculina a partir dos ductos de Wolff ocorre entre a 8ª e 13ª semanas, e se completa com a formação do epidídimo, ductos deferentes e vesículas seminais. O tecido prostático se origina do seio urogenital a partir de evaginações da uretra prostática que penetram no mesênquima circundante[5]. A inibição do processo de feminização dos ductos internos ocorre da 8ª à 10ª semanas. A regressão dos ductos de Müller é determinada pela ação local do hormônio antimülleriano (AMH) secretado pelas células de Sertoli.

A ausência dos hormônios testiculares (testosterona e hormônio antimülleriano) determina a involução dos ductos de Wolff e permite o desenvolvimento dos ductos de Müller. O desenvolvimento da genitália interna feminina (Figura 1): útero, trompas uterinas e porção superior da vagina ocorre a partir da diferenciação dos ductos de Müller. A porção inferior da vagina se forma a partir do seio urogenital[5].

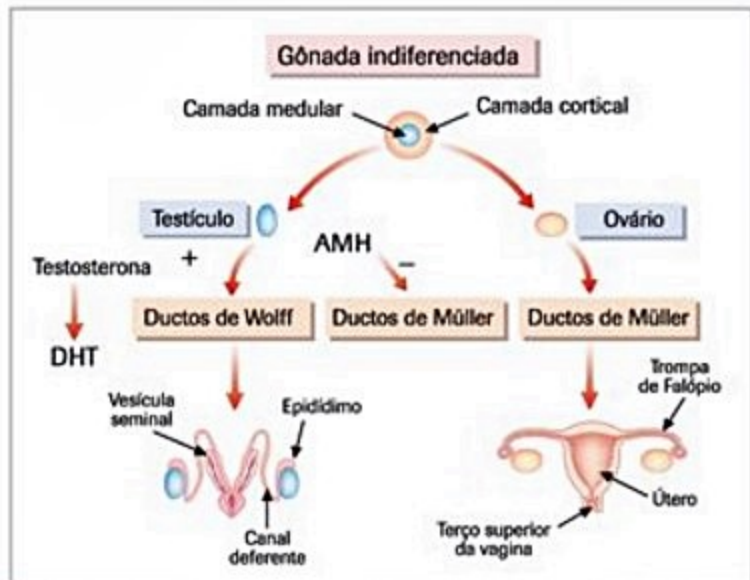



Figura 1. Esquema da diferenciação embrionária da genitália interna feminina e masculina. A genitália interna é bipotencial com a presença dos ductos de Müller e ductos de Wolff. No sexo masculino, pela ação da testosterona, os ductos de Wolff se diferenciam em epidídimo, ducto deferente e vesícula seminal, e a presença do AMH determina a atrofia dos ductos de Müller. No sexo feminino, devido à ausência do AMH, os ductos de Müller diferenciam-se em trompas e útero. A porção superior da vagina se forma a partir dos ductos de Müller e dos ductos de Wolff atróficos.

Desenvolvimento da genitália externa

A partir de estruturas precursoras comuns aos dois sexos, a genitália externa se desenvolve. Essa estrutura comum (na quarta semana de gestação) é constituída pelo tubérculo genital, por duas pregas medianas, pregas uretrais que flanqueiam o seio urogenital, e por duas pregas maiores, pregas labioescrotais que estão dispostas lateralmente às pregas uretrais (Figura 2).

A testosterona secretada pelo testículo fetal a partir da oitava semana de gestação sofre a ação da enzima 5-alfarredutase tipo 2 e é convertida em di-hidrotestosterona (DHT), que age nos tecidos precursores da genitália externa. Sob a ação da DHT, o tubérculo genital origina a glande peniana e as pregas uretrais fundem-se ventralmente, formando o corpo peniano. As pregas labioescrotais crescem unindo-se na linha mediana, formando a bolsa escrotal, enquanto a uretra prostática se origina a partir do seio urogenital (Figura 2). O processo de formação da genitália externa masculina se completa por volta da 12ª semana de gestação, enquanto o crescimento peniano ocorre, principalmente, nos dois últimos trimestres da gestação[5].

A migração dos testículos da sua posição original, na região lombar, até o anel inguinal interno acima da bolsa escrotal, ocorre entre a 12ª e a 24ª semanas de gestação pela ação da testosterona e da DHT. A descida dos testículos através do canal inguinal até o escroto inicia-se na 28ª semana e se completa antes do nascimento na maioria dos fetos a termo.

O desenvolvimento da genitália externa feminina ocorre no intervalo entre a 7ª e a 12ª semanas de gestação na ausência de ação androgênica (Figura 2). O tu-

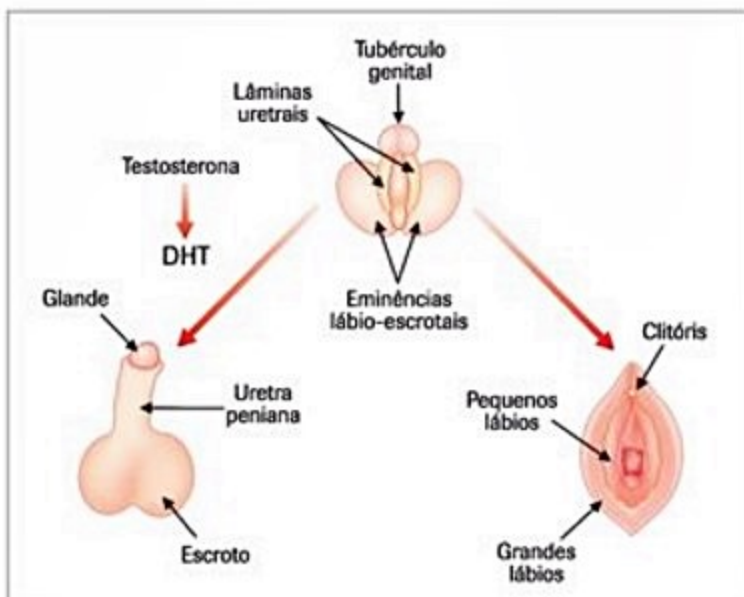



Figura 2. Esquema da diferenciação da genitália externa. No sexo masculino, sob a ação da DHT, o tubérculo genital se diferencia na glande do pênis, as pregas urogenitais ou lâminas uretrais fundem-se formando o corpo peniano e as eminências lábio-escrotais crescem unindo-se na linha mediana, dando origem à bolsa escrotal. A partir do seio urogenital, formam-se a uretra prostática e a próstata. No sexo feminino, na ausência da ação androgênica, o tubérculo genital se diferencia em clitóris, as pregas urogenitais em pequenos lábios e as eminências lábio-escrotais em grandes lábios. O seio urogenital permanece aberto e um septo vesicovaginal é formado entre as porções genital e uretral do seio, separando o orifício vaginal do uretral.

bérculo genital alonga-se levemente, formando o clitóris. O seio urogenital permanece aberto e um septo vesicovaginal é formado entre as porções genital e uretral do seio urogenital, isolando o introito vaginal (posterior) da uretra (anterior). As pregas uretrais desenvolvem-se constituindo os pequenos lábios, enquanto as pregas lábio-escrotais aumentam dando origem aos grandes lábios[5].

Distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS)

Os distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) são condições congênitas nas quais o desenvolvimento do sexo cromossômico, gonadal ou anatômico é atípico[6].

A classificação das anomalias do desenvolvimento sexual utiliza a nomenclatura proposta no consenso elaborado em 2006[6] sobre os estados intersexuais e está representada no Quadro 1.

Quadro 1. Classificação dos distúrbios da determinação e diferenciação sexual

Distúrbios do desenvolvimento sexual associados a anormalidades cromossômicas

- Disgenesia dos túbulos seminíferos (síndrome de Klinefelter)
- Disgenesia gonadal 45,X e suas variantes (síndrome de Turner)
- DDS associado a mosaicismos e quimerismos cromossômicos
  - Disgenesia gonadal mista (45,X/46,XY)
  - DDS ovário-testicular 46,XX/46,XY

(continua)

Quadro 1. Classificação dos distúrbios da determinação e diferenciação sexual (*continuação*)

Distúrbios do desenvolvimento sexual por alterações do desenvolvimento gonadal

- Disgenesia gonadal 46,XX (formas completa e parcial)
- DDS testicular
- DDS ovário-testicular
  - Disgenesia gonadal 46,XY
    - Forma completa e parcial
    - Agenesia testicular
      - Síndrome de regressão testicular embrionária
- Disgenesia gonadal 46,XY associada a quadros sindrômicos
- Hipoplasia das células de Leydig (defeito no receptor LHCGR)

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY (DDS 46,XY)
Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY associados a defeito na síntese de colesterol

- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
- Defeito na síntese de testosterona
  - Defeito afetando a esteroidogênese adrenal e testicular
    - Deficiência da proteína reguladora da esteroidogênese (STAR)
    - Deficiência de P450 scc (CYP11A)
    - Deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (HSD3B2)
    - Deficiência de 17-alfa-hidroxilase (CYP17A1)
  - Defeito afetando a síntese de testosterona no testículo
    - Deficiência de 17,20-liase (CYP17A1)
    - Deficiência de 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase 3 (HSD17B3)
  - Defeitos em proteínas doadoras de elétrons
    - Deficiência de P450 oxidorredutase (POR)
    - Defeito no citocromo b5 (CYB5)
- Defeito na metabolização da testosterona
  - Deficiência de 5-alfarredutase 2 (SRD5A2)
- Defeito na ação da testosterona
  - Defeito no receptor androgênico – formas completa e parcial (AR)
- Defeito na síntese ou ação do hormônio antimülleriano (AMH e AMHR)
- DDS 46,XY associado ao baixo peso ao nascer
- DDS 46,XY por ingestão materna de estrógenos e progestágenos
- DDS 46,XY de origem indeterminada

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX (DDS 46,XX)

- **Induzido por andrógenos fetais**
  - Hiperplasia adrenal congênita virilizante
    - Deficiência de 21-hidroxilase (CYP21A2)
    - Deficiência de 11-beta-hidroxilase (CYP11B1)
    - Deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (HSD3B2)
    - Deficiência da P450 oxidorredutase (POR)
  - Deficiência da aromatase (CYP19)
  - Resistência aos glicocorticoides (GR)
- **Induzido por andrógenos de origem materna**
- **DDS 46,XX de origem indeterminada**

Formas não classificadas

- **No sexo masculino**
  - Síndrome da persistência dos ductos de Müller
  - Micropênis
  - Hipospadia
- **No sexo feminino**
  - Ausência congênita da vagina – síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser
- **Em ambos os sexos**
  - Ambiguidade genital associada a malformações intestinais e urinárias
  - Transexualismo

DDS = distúrbios do desenvolvimento sexual.

DDS no período pré-natal associados a anormalidades do sexo cromossômico

Síndrome de Turner e suas variantes

A síndrome de Turner (ST) é uma das anormalidades cromossômicas mais frequentes na população e é a causa mais comum de falência ovariana primária (FOP). Apresenta uma incidência de um caso a cada 2.500 meninas nascidas vivas[7]. A taxa de abortamento dos fetos afetados por essa anormalidade cromossômica é estimada entre 7 e 10% de todos os abortos espontâneos. A síndrome de Turner é a causa mais usual de falência gonadal primária no sexo feminino.

A constituição genética da síndrome de Turner é altamente variável e está associada a anomalias dos cromossomos sexuais (X ou Y), com perda parcial ou total do segundo cromossomo sexual ou com a presença de mosaicismos com duas ou mais linhagens celulares.

Os cariótipos mais habituais na síndrome de Turner são: 45,X (monossomia completa do X); 46,Xi(Xq) (isocromossomo do braço longo do X); 46,Xi(Xp) (isocromossomo do braço curto do X); 46,X,del(X) (deleção parcial do X); 46,X,r(X) (cromossomo X em anel), 45,X/46,XX (mosaicos) e cariótipos contendo um cromossomo Y inteiro ou parte dele[8].

Etiologia

A causa da constituição 45,X pode ser atribuída a erros mitóticos, como a não disjunção cromossômica ou a perda parcial ou total do segundo cromossomo sexual durante a gametogênese materna ou paterna, resultando em um óvulo ou espermatozoide sem cromossomo sexual. Há, ainda, mosaicismos de duas ou mais linhagens com constituições cromossômicas diferentes e anormalidades estruturais dos cromossomos sexuais.

A presença de material do cromossomo Y em pacientes com síndrome de Turner detectada por técnicas moleculares varia de 10 a 15%. Gônadas disgenéticas com presença de material do cromossomo Y apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de tumores gonadais, especialmente o gonadoblastoma (ver o tópico "Tumores gonadais e gônadas disgenéticas tópicas e ectópicas").

Aspectos clínicos e diagnósticos

A síndrome de Turner clássica apresenta-se com uma fácies característica: micrognatia, epicanto, ptose palpebral e estrabismo; orelhas com defeitos de rotação ou deformidades e com implantação baixa; boca em forma de peixe e palato ogival. Os pacientes podem apresentar pescoço curto e alado, implantação baixa de cabelos e em forma de tridente. O tórax em escudo com mamilos afastados também é observado. As anormalidades esqueléticas como cúbito valgo, deformidade de Madelung no punho, quarto metacarpo curto, genu valgo e escoliose podem estar presentes. Nevos pigmentados em grande número, formação de queloide e unhas hipoplásicas podem ocorrer, bem como linfedema congênito de mãos e pés (Figura 3). Frequentemente, essas pacientes apresentam alterações renais como anormalidades de rotação renal, rim em ferradura, duplicação da pelve ou ureteral com hidronefrose secundária à obstrução do sistema ureteral; e malformações cardiovasculares, incluindo valva aórtica bicúspide e coarctação da aorta. A coarctação da aorta está presente em 10 a 20% das pacientes, e em quase todos os casos observa-se concomitantemente a presença de pescoço alado. A dilatação da aorta pode ser progressiva e provocar aneurisma dissecante, ruptura da aorta e morte. Outra alteração comumente encontrada na síndrome é a otite de repetição, que pode evoluir com

A

B

C

Figura 3. Síndrome de Turner. (A) Paciente apresenta implantação baixa de cabelo e orelhas, além de nevos em face. (B) Linfoedema dos pés. (C) Encurtamento do quarto metacarpo visualizado no RX de mão.

perda auditiva. Essas anormalidades do aparelho urinário e cardiológico devem ser pesquisadas rotineiramente por métodos de imagem e acompanhadas quando alterações forem diagnósticas[9]. No sistema gastrintestinal, podem ocorrer teleangiectasias e hemangiomas que raramente causam hemorragias digestivas.

A baixa estatura é encontrada em quase todas as pacientes com síndrome de Turner, podendo manifestar-se já ao nascimento, em decorrência de um discreto retardo de crescimento intrauterino. A baixa estatura e as deformidades ósseas encontradas não estão relacionadas à deficiência do hormônio de crescimento (GH) ou dos seus mediadores *insulin-like* (IGF-I e IGF-II), e sim à haploinsuficiência do gene *SHOX* (*short stature homeobox-containing gene*; localizado em Xp22 e Yp11.3) devido à perda de um dos cromossomos sexuais[10].

A intolerância a carboidratos com resistência insulínica e doenças autoimunes, como tireoidite e artrite reumatoide, também são frequentes na síndrome de Turner e devem fazer parte do acompanhamento clínico[9].

A falência ovariana primária determina o infantilismo sexual que caracteriza a síndrome. As pacientes apresentam genitália interna e externa feminina e infantil. Desenvolvimento mamário espontâneo em graus variados ocorre em 20 a 30% das meninas com síndrome de Turner, e a menarca espontânea ocorre em 2 a 5% dos casos. Essas variações fenotípicas estão associadas a mosaicismos como 45,X/46,XX, 45,X/47,XXX ou 45,X/46,XX/47,XXX de acordo com a localização e extensão da perda de material genético.

Por volta dos nove anos de idade as pacientes apresentam elevação das concentrações das gonadotrofinas com predomínio do FSH, padrão semelhante ao das mulheres menopausadas.

O diagnóstico da síndrome de Turner deve ser considerado em todas as meninas com fenótipo feminino, baixa estatura e atraso puberal. O cariótipo alterado associado ao nível elevado de gonadotrofinas confirma o diagnóstico.

Patologia

As gônadas são disgenéticas, apresentando-se macroscopicamente como uma estrutura fibrosa (*streak*) de tecido conjuntivo. Essas gônadas consistem em um estroma fibroso com um arranjo celular semelhante ao do estroma ovariano normal, porém com ausência de folículos primordiais.

Ao nascimento, é possível a visualização de folículos nas gônadas disgenéticas de pacientes com síndrome de Turner, porém eles tendem a desaparecer durante a infância.

Tratamento

O tratamento na síndrome de Turner visa aumentar a estatura final, induzir os caracteres sexuais secundários e menstruações, e corrigir anormalidades somáticas[9].

No Serviço de Endocrinologia do HCFMUSP a abordagem terapêutica com GH é indicada para obtenção de incremento na estatura final das pacientes com síndrome de Turner, enquanto a indução do desenvolvimento puberal é feita pela introdução de estrógenos conjugados em baixas doses (25 ng/kg/dia ou 0,07 mg/dia) por volta dos 12 anos de idade óssea. Quando a idade óssea atingir 14 anos, as doses de estrógenos devem ser aumentadas gradualmente. Outros esquemas terapêuticos utilizados em outros serviços estão relatados na literatura[9].

A morbimortalidade na síndrome de Turner é aumentada devido às malformações e às doenças endócrinas associadas. O acompanhamento das pacientes com essa síndrome deve incluir a avaliação de malformações cardíacas, renais e auditivas. As alterações metabólicas são comuns nessas pacientes e, muitas vezes, se manifestam já na adolescência, o que requer a investigação periódica dos níveis glicêmicos, de insulinemia e lipidograma. O acompanhamento laboratorial da função tireoidiana e da presença de anticorpos antitireoidianos é obrigatório, dada a maior incidência de tireoidite e hipotireoidismo.

Disgenesia gonadal associada a mosaicismos 45,X/46,XY ou disgenesia gonadal mista

Aspectos clínicos e diagnósticos

A presença de mosaicismo dos cromossomos sexuais, com conteúdo do Y em algumas linhagens celulares, determina modificações na apresentação feminina típica da síndrome de Turner, causando um grau variável de masculinização do trato genital. Nesse grupo de pacientes, o fenótipo pode ser feminino ou masculino, porém a presença de genitália externa e interna ambígua é habitual. Baixa estatura e estigmas somáticos semelhantes aos encontrados na síndrome de Turner podem ocorrer e devem ser pesquisados nesses pacientes.

A secreção de andrógenos na puberdade, com consequente virilização, pode ocorrer inclusive nos pacientes com fenótipo feminino. Essa secreção androgênica é atribuída às células de Leydig presentes na gônada disgenética ou a tumores gonadais virilizantes. O desenvolvimento mamário espontâneo, na puberdade ou mais tardiamente, pode estar associado à presença de neoplasias gonadais, especialmente gonadoblastoma. No período pós-puberal, os pacientes apresentam níveis elevados das gonadotrofinas com predomínio de FSH em relação ao LH e níveis baixos ou normais de testosterona, conforme o grau de preservação gonadal e a capacidade testicular de produção hormonal[11].

Patologia

A característica mais comum nesse grupo de pacientes é o desenvolvimento de gônadas assimétricas, muitas vezes com um testículo disgenético de um lado e uma gônada fibrótica em fita do outro lado. O desenvolvimento gonadal assimétrico geralmente está associado a uma assimetria no desenvolvimento dos ductos müllerianos e wolffianos. O risco dos pacientes com mosaicismos 45,X/46,XY desenvolverem neoplasias gonadais é bem conhecido (20%), e a remoção profilática da gônada em fita ou testículo criptorquídico é indicada. Se o testículo está

localizado na bolsa escrotal, ele pode ser mantido, porém o acompanhamento da gônada é fundamental (ver a seguir o tópico "Tumores gonadais e gônadas disgenéticas tópicas e ectópicas").

Tratamento

A decisão do sexo de criação dos pacientes com ambiguidade genital deve basear-se no potencial para uma função normal da genitália externa.

Nos pacientes registrados como de sexo feminino, as gônadas devem ser removidas e a genitália externa, corrigida. A reposição estrogênica deve ser iniciada na idade puberal normal para a indução do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários femininos.

Nos pacientes registrados como de sexo masculino, apenas as gônadas histologicamente normais e situadas na bolsa escrotal podem ser preservadas. Em outras circunstâncias, as gônadas e os derivados müllerianos devem ser removidos, a hipospadia deve ser corrigida e próteses testiculares inseridas na bolsa escrotal. A reposição androgênica deve ser introduzida na idade puberal, de acordo com a capacidade residual de produção hormonal das gônadas preservadas.

Disgenesia dos túbulos seminíferos: síndrome de Klinefelter

A síndrome de Klinefelter ou disgenesia dos túbulos seminíferos é a causa mais comum de insuficiência gonadal primária no sexo masculino, com uma prevalência de um caso a cada 500 a mil meninos nascidos vivos. O genótipo mais frequentemente observado é o 47,XXY (80 a 90% dos pacientes). Porém, uma grande variedade de cariótipos (48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY, 46,XY/47,XXY, 46,XY/47,XYY, 45,X/46,XY/47,XXY) com e sem mosaicismo pode ser observada[12].

Etiologia

A presença de um cromossomo X adicional é resultado de uma não disjunção dos cromossomos sexuais durante a primeira ou segunda divisão meiótica ou de uma não disjunção mitótica no zigoto após a fertilização. A idade materna avançada parece ser o fator de risco mais importante ligado à etiologia da síndrome de Klinefelter.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Os pacientes com síndrome de Klinefelter usualmente são investigados após a idade puberal. Na idade pré-puberal podem apresentar micropênis e/ou criptorquidia. Eles tendem a apresentar uma estatura elevada, secundariamente à presença de pernas desproporcionalmente longas (hábito eunucoide), característica já observada no período pré-puberal. Na maioria dos pacientes, os estágios iniciais da puberdade ocorrem normalmente, porém o grau de virilização pode ser muito variável. A síndrome é caracterizada pela presença de testículos pequenos (geralmente menores que 3 cm) de consistência firme e endurecida (Figura 4). A maioria dos pacientes é infértil por causa da azoospermia. A genitália interna é masculina normal, e o desenvolvimento de ginecomastia no período da puberdade é comum.

Esses pacientes apresentam proporções eunucoides secundárias à deficiência androgênica e ao consequente atraso no fechamento das epífises ósseas. A estatura elevada também é relacionada a um aumento do número de cópias do gene *SHOX* localizado nas regiões Xp22 e Yp11.

O nível de inteligência nos pacientes com síndrome de Klinefelter é muito variável, porém o retardo mental importante é raro. Podem apresentar redução do desenvolvimento intelectual, especialmente na linguagem, e alterações de comportamento. A osteoporose é usual em indivíduos adultos não tratados.

Nos pacientes com mosaicismos cromossômicos, dependendo da extensão das células afetadas pela linhagem anômala, a deficiência androgênica pode ser discreta ou estar ausente, assim como a ginecomastia. Nesses pacientes, os testículos podem ter tamanhos normais com espermatogênese conservada.

A síndrome de Klinefelter pode estar associada a outras anormalidades, como doença valvar aórtica, aneurismas, carcinoma de mamas nos pacientes com ginecomastia, leucemia aguda, linfomas e tumores malignos de células germinativas mediastinais, além de diabete melito tipo II e doenças da tireoide[12].

Na avaliação hormonal, observa-se em indivíduos pré-púberes níveis basais de LH e FSH dentro dos limites da normalidade para a faixa etária. No adulto, os níveis basais de LH e especialmente de FSH estão elevados, e os níveis basais de testosterona tendem a ser baixos. Os níveis de inibina B são baixos ou indetectáveis.

Patologia

A biópsia testicular realizada antes da puberdade apresenta geralmente aspecto histológico normal com redução progressiva do número de espermatogônias. Classicamente no adulto, observa-se ausência de células germinativas, atrofia completa dos túbulos seminíferos ou fibrose com hialinização dos túbulos, além de hiperplasia relativa das células de Leydig. Ocasionalmente, aparecem áreas de espermatogênese normal[12].

Tratamento

Nos indivíduos que apresentam redução na secreção de testosterona, a reposição androgênica é necessária. A correção cirúrgica da ginecomastia deve ser indicada. Com o avanço das técnicas de reprodução assistida nos últimos anos, atualmente a paternidade é possível nesses pacientes e deve ser abordada durante as visitas clínicas[13].

DDS ovário-testicular por anormalidade cromossômica: quimerismo ou mosaicismo 46,XX/46,XY

O DDS ovário-testicular 46,XX/46,XY é uma condição clínica muito rara e pode ter sua origem na presença de mosaicismo cromossômico ou de quimerismo. Os mosaicismos dos cromossomos sexuais se originam de erros mitóticos ou meióticos, enquanto os quimerismos são

↑T após hCG: + / -
+ → Parcial / Normal

Acúmulo de precursores da testosterona (T): + / -

Razão T/DHT após hCG: Normal / Normal / Elevada

Derivados dos ductos de Müller: - / - / - / +/- / -

Ginecomastia na puberdade: +/- / +/- / - / +/- / -

Defeitos de síntese de T (defeitos enzimáticos ou nas proteínas doadoras de elétrons)

Síndrome de insensibilidade parcial aos andrógenos, DDS associado a baixo peso ao nascer, DDS indeterminado

Deficiência da 5-alfarredutase 2

Agenesia gonadal, regressão testicular embrionária, disgenesia gonadal 46,XY, DDS 46,XY ovário-testicular

Hipoplasia das células de Leydig

Figura 4. Roteiro do diagnóstico diferencial dos distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY (DDS 46,XY).

decorrentes da dupla fertilização ou de uma possível fusão de dois óvulos fertilizados normalmente. Os indivíduos com quimerismo possuem duas populações celulares distintas com origens genéticas diferentes.

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY (DDS 46,XY)

Disgenesia gonadal (DG) 46,XY

A disgenesia gonadal inclui diferentes condições clínicas relacionadas a anormalidades da determinação testicular, a saber: forma completa (DGC), também denominada forma pura; a forma parcial (DGP); a síndrome da regressão testicular embrionária (SRTE); e a agenesia gonadal XY ou síndrome dos testículos rudimentares[14,15].

Características clínicas e diagnósticas

A disgenesia gonadal completa é definida pela ausência de testículos com presença de ambas as gônadas em fita, estruturas müllerianas bilaterais e um fenótipo feminino normal. As pacientes se apresentam com infantilismo sexual e hábito eunucoide, porém com ausência de estigmas corpóreos. São descritos três padrões de transmissão genética da doença: herança autossômica recessiva, autossômica dominante ligada ao sexo e ligada ao X (Quadro 2).

A disgenesia gonadal parcial é caracterizada por diferenciação testicular parcial com presença de gônadas disgenéticas, um misto de derivados müllerianos e wolffianos e genitália externa ambígua.

Laboratorialmente, os pacientes com disgenesia gonadal apresentam níveis elevados de LH e principalmente de FSH, além de níveis baixos de testosterona sérica basal após estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG) ou LH.

Para uma investigação adequada da função das células de Leydig nos pacientes pré-púberes, o estímulo exógeno com hCG ou LH é necessário, visto que, nesse período de vida, a secreção de testosterona não se encontra naturalmente estimulada.

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com as alterações estruturais do cromossomo Y ou com a presença de mosaicismos 45,X/46,XY.

Etiologia

A disgenesia gonadal XY é decorrente de distúrbios da organogênese testicular. Inúmeros genes participam das diferentes etapas da formação da gônada masculina,

Quadro 2. Fenótipo dos indivíduos com disgenesia gonadal 46,XX e 46,XY de forma completa

Cariótipo	46,XX	46,XY
Herança	Autossômica recessiva	Ligada ao X, autossômica dominante limitada ao sexo masculino ou autossômica recessiva
Genitália externa	Feminina	Feminina
Derivados dos ductos de Müller	Presentes	Presentes
Derivados dos ductos de Wolff	Ausentes	Ausentes
Gônadas	Disgenéticas (em fita)	Disgenéticas (em fita), risco aumentado de tumores
Características clínicas	Estatura normal, ausência de estigmas somáticos, infantilismo sexual	Alta estatura, infantilismo sexual; o desenvolvimento de ginecomastia é sugestivo de tumor gonadal
Diagnóstico hormonal	Níveis elevados de FSH e LH, níveis baixos de estradiol	Níveis elevados de FSH e LH, níveis baixos de testosterona
Identidade de gênero	Feminina	Feminina
Tratamento	Reposição de estrogênio e progesterona na puberdade	Reposição de estrogênios e progesterona na puberdade
Evolução	Infertilidade	Infertilidade

e alterações nesses genes causam a malformação gonadal. Mutações nos genes *NR5A1/SF1* e *SRY* constituem as alterações gênicas mais frequentemente identificadas em pacientes com disgenesia gonadal 46,XY não sindrômica[16,17]. As novas estratégias de sequenciamento de DNA em larga escala, que permitem avaliar todo o genoma ou todo o material exômico, possibilitarão o reconhecimento de um maior número de anormalidades em genes conhecidos e a identificação de novos genes candidatos[18].

Tratamento

A maioria dos pacientes apresenta sexo social feminino, por causa do aspecto feminino da genitália externa. A gonadectomia é indicada pelo risco aumentado de desenvolvimento tumoral no tecido disgenético com presença do cromossomo Y. A reposição hormonal com estrógenos deve ser iniciada no período puberal. Nos pacientes com identificação sexual masculina, a masculinização da genitália é indicada, com a colocação de próteses testiculares e reposição androgênica na idade puberal.

Agenesia testicular

A agenesia testicular caracteriza-se pela ausência total de tecido gonadal confirmada pela laparoscopia em indivíduos 46,XY com genitálias externa e interna feminina. A etiologia dessa patologia permanece desconhecida. No entanto, a hipótese mais provável é um defeito em um dos genes essenciais para a determinação gonadal e a descrição de casos familiais sugere uma herança autossômica[19].

Síndrome da regressão testicular embrionária

A regressão testicular embrionária faz parte de um espectro de anomalias gonadais que resultam da interrupção da função testicular entre a 8ª e a 14ª semanas de gestação, também denominada síndrome dos testículos rudimentares[15]. As gônadas não são evidenciadas ou são em fita associadas a vários graus de diferenciação dos ductos genitais, seio urogenital e da genitália externa. Há relatos de casos familiares com expressão fenotípica variável com diferentes graus de ambiguidade genital[20] que sugerem uma doença genética. Entretanto, a etiologia dessa entidade ainda não é conhecida.

Esses pacientes não apresentam virilização na puberdade e desenvolvem hipogonadismo hipergonadotrófico com proporções eunucoides.

O diagnóstico laboratorial baseia-se no cariótipo 46,XY com níveis elevados de LH e FSH, com predomínio do FSH. A testosterona basal está em nível pré-puberal e não se eleva após o teste de estímulo com gonadotrofina coriônica. A laparoscopia é indicada para confirmar a ausência da gônada e é geralmente realizada ao mesmo tempo que a cirurgia para colocação das próteses testiculares.

O tratamento dos pacientes com genitália externa masculina é feito com reposição androgênica, que será discutida no final deste capítulo.

Disgenesia gonadal 46,XY associada a quadros sindrômicos

Diferentes formas de disgenesia gonadal 46,XY descritas são associadas a quadros sindrômicos.

As alterações gênicas relacionadas ao processo de desenvolvimento de gônadas disgenéticas nas diferentes síndromes incluem as duplicações gênicas como a do lócus *dosage sensitive sex reversal* (DSS) e do gene *wingless-type mouse mammary tumor virus integration site member 4* (WNT4) e a haploinsuficiência gênica – como do gene do fator esteroidogênico 1 (SF1/NR5A1), do gene supressor do tumor de Wilms (WT1), associado à displasia campomélica (SOX9), do gene DNA *binding motif domain* (DMRT1 e DMRT2), do gene da alfa-talassemia ligada ao X (ATRX) e do gene *desert hedgehog* (DHH). Os fenóti-

pos dos portadores desses quadros sindrômicos estão descritos no Tabela 1.

DDS ovário-testicular 46,XY

A presença de tecido testicular e ovariano em indivíduos 46,XY é rara[21]. Todos os casos acompanhados no Ambulatório da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do HCFMUSP apresentam cariótipo 46,XX e serão descritos mais adiante neste capítulo no tópico sobre DDS 46,XX.

Distúrbios da produção, ação ou metabolização dos hormônios testiculares

DDS 46,XY por insensibilidade ao LH/hCG: hipoplasia das células de Leydig (OMIM 152790)

A hipoplasia das células de Leydig é uma doença autossômica recessiva na qual as células de Leydig são incapazes de secretar testosterona e seus precursores em resposta ao estímulo pelo hCG ou LH devido a um defeito no receptor transmembrânico desses hormônios (LHCGR)[22].

A síntese e secreção de testosterona pelas células de Leydig fetais são reguladas inicialmente pela gonadotrofina coriônica (hCG) e, posteriormente, pelo LH hipofisário fetal. A falha na resposta ao estímulo por hCG ou LH resulta na deficiência da produção de testosterona e de seu metabólito ativo DHT. A deficiência da produção de testosterona determina a falência da virilização intrauterina e puberal do indivíduo afetado. No entanto, a função das células de Sertoli está preservada nesses pacientes, ocorrendo, assim, uma produção normal do hormônio antimülleriano, o que determina a involução dos ductos de Müller.

Características clínicas e diagnósticas

As principais características de pacientes com hipoplasia das células de Leydig estão reunidas no Quadro 3 e incluem: fenótipo feminino, alguns com discreta virilização da genitália externa (fusão de pequenos lábios e hipertrofia de clitóris), orifício perineal único ou introito vaginal isolado do orifício uretral, testículos inguinais ou intra-abdominais (Figura 5). O diagnóstico é geralmente feito na puberdade por ausência de desenvolvimento puberal e amenorreia primária. Os derivados müllerianos estão ausentes e os derivados wolffianos geralmente estão presentes.

Nos pacientes pós-púberes, observam-se níveis elevados de LH e valores de testosterona e de seus precursores baixos, que não se elevam após administração de hCG. Os níveis basais de FSH podem estar normais ou discretamente elevados. Nos pacientes pré-púberes, a falta de incremento nos níveis de testosterona após estímulo com hCG sugere o diagnóstico (Figura 6). A confirmação diagnóstica baseia-se nos achados de estudos histológicos da gônada e no estudo molecular, com identificação de uma mutação inativadora no receptor do LH.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com disgenesia gonadal 46,XY e DDS 46,XY por defeitos de síntese de testosterona.

Os achados histológicos revelam túbulos seminíferos relativamente preservados e ausência ou diminuição significativa das células de Leydig maduras. As células de

Quadro 3. Fenótipo dos indivíduos 46,XY portadores de hipoplasia das células de Leydig

Cariótipo	**46,XY**	**46,XY**
Herança	Autossômica recessiva	Autossômica recessiva
Genitália externa	Feminina, clitoromegalia discreta ou fusão labial ocasional	Ambígua ou masculina com micropênis
Derivados dos ductos de Müller	Ausentes	Ausentes
Derivados dos ductos de Wolff	Ausentes ou rudimentares	Rudimentares ou normais
Testículo	Inguinal ou intra-abdominal, com o tamanho discretamente diminuído	Tópico, nas pregas labiais ou inguinais; tamanho normal ou apenas discretamente diminuído
Puberdade	Ausência de virilização ou feminilização espontânea	Virilização parcial sem ginecomastia, discrepância entre o hipodesenvolvimento peniano e o crescimento testicular normal
Diagnóstico hormonal	LH aumentado, FSH normal ou discretamente aumentado e níveis muito diminuídos de testosterona, níveis normais dos esteroides precursores de testosterona	LH aumentado, FSH normal ou discretamente aumentado e níveis diminuídos de testosterona, níveis normais dos esteroides precursores de testosterona
Defeito molecular	Mutações no gene do LHCGR (inativação completa); em várias famílias não foram identificadas anormalidades no gene LHCGR	Mutações no gene LHCGR (inativação parcial)
Identidade de gênero	Feminina	Masculina ou feminina
Tratamento	Reposição estrogênica na idade puberal, orquiectomia bilateral e dilatação vaginal	Correção da hipospadia, reposição de testosterona na idade puberal
Evolução	Infertilidade	Potencial fertilidade por fertilização *in vitro* no sexo social masculino

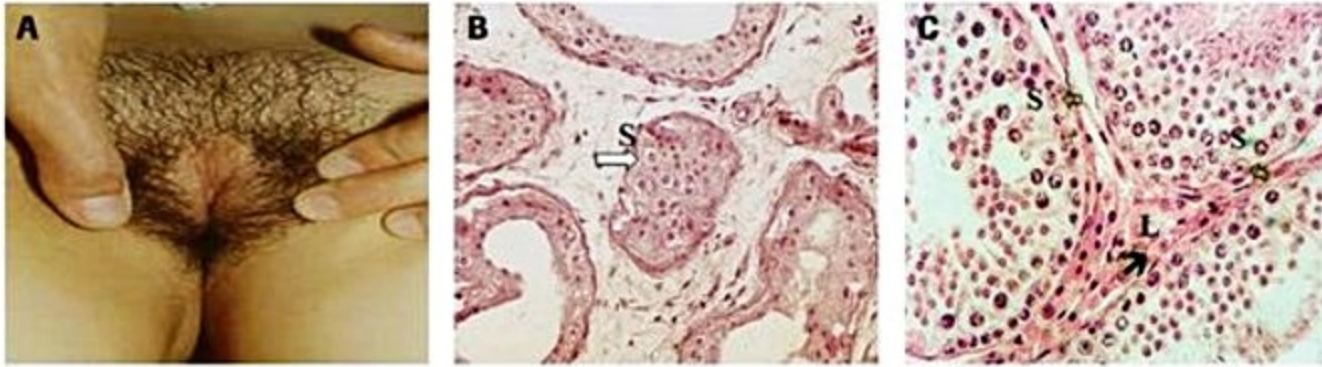



Figura 5. DDS 46,XY por defeito no receptor LHCG (hipoplasia de células de Leydig) (A) Forma completa: Genitália externa feminina normal e gônadas palpáveis no trajeto inguinal. (B) Fotomicroscopia de histologia de testículo (coloração hematoxilina-eosina) do paciente com defeito do receptor LHCG revela a presença de túbulos seminíferos com espermatogênese incompleta e ausência de células de Leydig. (C) Fotomicroscopia de histologia de testículo normal (HE) mostra a presença de túbulos seminíferos com as células de Sertoli (S) e células germinativas em diferentes estágios de desenvolvimento. Células de Leydig (L) no interstício adjacente aos túbulos.

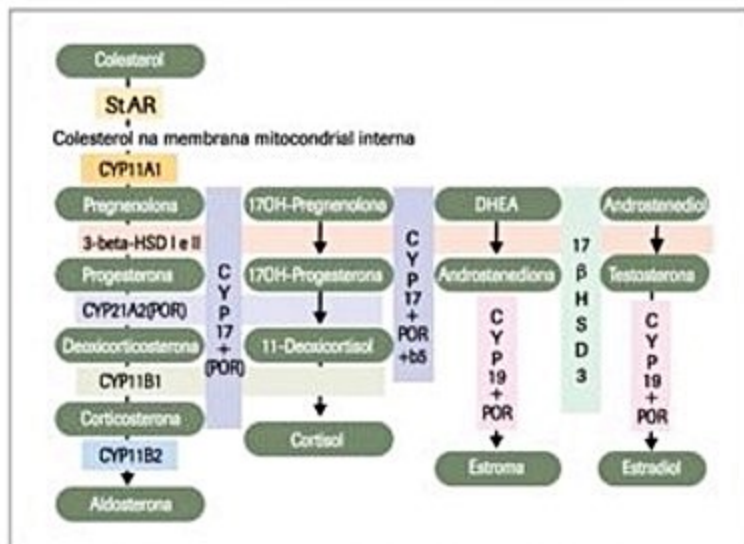



Figura 6. Principais vias da biossíntese dos esteroides nas suprarrenais e gônadas.

Sertoli estão presentes e as células germinativas apresentam-se nos estágios iniciais da espermatogênese.

Além dos achados histológicos, o estudo molecular com identificação de uma mutação inativadora no receptor do LH estabelece o diagnóstico de DDS por insensibilidade ao LH/hCG.

Etiologia

Os hormônios hCG e LH agem estimulando o mesmo receptor transmembrânico de LH, um receptor acoplado à proteína G. Mutações no gene do receptor de hCG/LH (gene LHCGR) foram descritas em pacientes que apresentaram um amplo espectro de apresentação da doença, desde micropênis até fenótipo feminino. Em alguns pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de hipoplasia de células de Leydig, mutações na região codificadora do gene do LHCGR não foram identificadas, o que confirmou a heterogeneidade genética da doença[23].

Patologia

Os achados histológicos revelam túbulos seminíferos relativamente preservados e ausência ou diminuição significativa das células de Leydig maduras. As células de Sertoli estão presentes, e as células germinativas apresentam-se nos estágios iniciais da espermatogênese.

Tratamento

O tratamento cirúrgico consiste em orquiectomia e correção da genitália externa, quando isso for necessário. Dilatação vaginal e reposição hormonal com estrógenos complementam o tratamento nos pacientes com sexo social feminino.

Nos pacientes que apresentam genitália externa masculina hipodesenvolvida e sexo social masculino, a reposição androgênica deve ser realizada durante a infância, visando o tratamento do micropênis e, posteriormente, na idade puberal, para indução e posterior manutenção dos caracteres sexuais secundários. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

DDS 46,XY por defeitos na síntese do colesterol

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (OMIM 270400)

Caracteriza-se por uma síndrome metabólica rara que determina o desenvolvimento de múltiplas malformações congênitas e é causada pela deficiência na enzima 7-deidrocolesterol redutase que converte o 7-deidrocolesterol em colesterol (Figura 7).

Características clínicas e hormonais

Os pacientes apresentam fácies típica caracterizada por microcefalia, blefaroptose, epicanto, narinas antevertidas, microrretrognatia, palato fendido, catarata, sindactilia entre o segundo e terceiro dedos dos pés, hipotonia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e somático. A ambi-

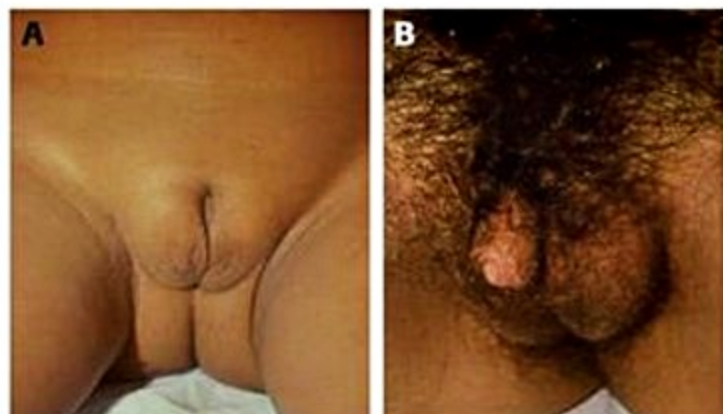



Figura 7. DDS 46,XY por deficiência da 5α redutase 2. (A) Genitália atípica pré-púbere (micropênis e escroto bífido). (B) Genitália pós-púbere com virilização, hipospádia perineal e escroto bífido.

guidade genital é frequentemente observada nos pacientes com cariótipo 46,XY, variando de hipospadia a presença de genitália feminina com derivados müllerianos. Insuficiência suprarrenal pode ocorrer em alguns pacientes[24].

Níveis plasmáticos e teciduais elevados de 7-deidrocolesterol (7DHC) são diagnósticos da síndrome. Embora as dosagens de colesterol plasmático possam variar de valores baixos a normais, essa dosagem pode auxiliar no diagnóstico de alguns casos[24].

Etiopatogenia

Diversas mutações no gene DHCR7 foram descritas, porém sem uma correlação genótipo-fenótipo[24].

Tratamento

A terapia dietética, com a administração de altas doses de colesterol (50 a 100 mg/kg por dia de colesterol sintético), suplementada ou não por ácidos biliares e uma dieta rica em colesterol tem sido preconizada. Tratamento cirúrgico das diferentes anormalidades e terapias de suporte específicas devem ser realizados[26].

DDS 46,XY por defeitos na síntese de testosterona

A síntese normal de testosterona pelas células de Leydig pode ser bloqueada pela presença de defeitos nas enzimas que participam das várias etapas da esteroidogênese testicular (Figura 7). Três desses defeitos enzimáticos estão associados à hiperplasia adrenal congênita (HAC) em que a síntese de cortisol ou de cortisol e aldosterona está bloqueada por alterações na função das enzimas que participam da esteroidogênese adrenal. Nesses casos, as manifestações clínicas são decorrentes da deficiência de cortisol, em alguns casos associada à falta de aldosterona, além do acúmulo dos hormônios precursores.

As doenças descritas a seguir são decorrentes de defeitos enzimáticos da esteroidogênese gonadal e adrenal. Todas são doenças autossômicas recessivas e um aconselhamento genético familiar deve ser realizado quando esses diagnósticos são confirmados.

Defeitos de síntese de testosterona associados a defeitos de síntese de corticosteroides

Hiperplasia adrenal congênita lipoídica

- Deficiência de StAR *(steroidogenic acute regulatory protein).*
- Deficiência do gene da CYP11A.

A primeira etapa da conversão do colesterol para pregnenolona é a hidroxilação do carbono 20 com subsequente clivagem da cadeia lateral na posição 20-22 (Figura 7). O bloqueio dessa etapa inicial da esteroidogênese impede a produção de cortisol, mineralocorticoides e andrógenos. É uma forma muito grave de hiperplasia adrenal congênita (HAC) e foi descrita pela primeira vez em crianças com insuficiência adrenal e acúmulo de lipídios nas adrenais e gônadas[27].

Características clínicas e diagnósticas

Os pacientes que são fenotipicamente femininos apresentam perda de sal, o que pode ser fatal se essa ocorrência não for precocemente tratada. Os afetados do sexo masculino apresentam genitália externa feminina ou discretamente virilizada, com ou sem criptorquidia e genitália interna masculina hipodesenvolvida[28].

Os pacientes portadores de HAC lipídica apresentam níveis elevados de ACTH e renina, além de níveis baixos de glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos.

Etiologia

A doença pode ser decorrente de deficiência da enzima P450scc e da proteína StAR. Os estudos moleculares realizados no gene que codifica essa proteína identificaram mutações na maioria dos afetados[28].

Tratamento

A reposição com glicocorticoides e mineralocorticoides é necessária e segue o protocolo descrito no tratamento da deficiência de 21-hidroxilase com perda de sal. Nos pacientes 46,XY afetados e criados no sexo feminino, indicam-se a orquiectomia e a reposição de estrógenos a partir do período puberal. As pacientes podem apresentar o desenvolvimento puberal normal, em razão de uma esteroidogênese ovariana preservada. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

Deficiência da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo II (OMIM 201810)

Essa deficiência enzimática afeta as etapas iniciais da biossíntese dos esteroides adrenais e gonadais (Figura 7).

Características clínicas e diagnósticas

Os pacientes masculinos portadores dessa deficiência apresentam insuficiência suprarrenal associada à presença de genitália externa ambígua. Geralmente, o pênis é hipodesenvolvido com presença de hipospadia perineal, bolsa escrotal bífida e vagina em fundo cego. Formas parciais de deficiência 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase com perda de sal discreta ou ausente foram descritas.

A deficiência enzimática tende a ser menos grave no tecido testicular do que na glândula suprarrenal. Assim, na puberdade a secreção de testosterona gonadal assume valores próximos aos normais, permitindo o desenvolvimento espontâneo dos caracteres sexuais secundários. A grande maioria dos pacientes desenvolve ginecomastia na puberdade.

Os pacientes portadores de HAC por deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (3-beta-HSD) apresentam níveis séricos elevados de delta-5-esteroides (pregnenolona, 17-OH-pregnenolona, deidroepiandrosterona e sulfato de deidroepiandrosterona). A secreção de cortisol está diminuída na condição basal e em resposta ao estímulo com ACTH exógeno[28].

Etiologia

Diferentes mutações foram descritas no gene *HSD3B2* em pacientes portadores de HAC. O fenótipo da deficiência da 3-beta-HSD2 correlaciona-se com o genótipo encontrado no estudo molecular, ou seja, as mutações mais graves são identificadas nas formas perdedoras de sal[28].

Tratamento

O tratamento hormonal consiste na reposição com glicocorticoides e mineralocorticoides.

A correção cirúrgica da genitália externa deve ser realizada precocemente, quando necessária. Nos pacientes 46,XY afetados e criados no sexo feminino, são indicadas a orquiectomia e a reposição de estrógenos a partir da idade correspondente ao início da puberdade. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

Deficiência da 17-alfa-hidroxilase e da 17,20-liase (OMIM 202110)

A 17-hidroxilase não participa da via dos mineralocorticoides, assim somente a produção de cortisol e de andrógenos está prejudicada nesse defeito enzimático (Figura 7).

Características clínicas e diagnósticas

Os pacientes apresentam genitália externa feminina ou discretamente virilizada, com vagina em fundo cego. Os testículos geralmente são criptorquídicos e os genitais internos masculinos, hipoplásicos. Esses pacientes geralmente não apresentam sinais de insuficiência de glicocorticoides, por provável efeito do excesso de corticosterona. Hipertensão arterial, geralmente associada à hipocalemia, é também característica da doença. No entanto, nas formas parciais, essas manifestações podem estar ausentes.

Os níveis plasmáticos de progesterona, corticosterona e 18-OH-corticosterona estão elevados, enquanto os de aldosterona, 17-OH-progesterona, cortisol, andrógenos e estrógenos estão diminuídos[29].

A presença de hipertensão arterial e a ausência de desenvolvimento de pelos pubianos após a puberdade sugerem o diagnóstico da deficiência enzimática da 17-hidroxilase.

Etiologia

As enzimas 17,20-liase e 17-hidroxilase são codificadas pelo gene da CYP17, que é membro da família do citocromo P450. A associação de deficiência de 17,20-liase e de 17-hidroxilase é descrita na literatura. Diversas mutações foram descritas no gene CYP17 em pacientes portadores de deficiência da 17,20-liase e de 17-hidroxilase[28].

Tratamento

A reposição hormonal, com baixas doses de glicocorticoide, corrige a hipertensão e a hipopotassemia desses pacientes.

Os pacientes 46,XY criados no sexo feminino são submetidos a gonadectomia e recebem reposição de estrógenos na idade puberal. A reposição androgênica é necessária nos pacientes mantidos no sexo masculino. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

Defeitos isolados da síntese de testosterona

São descritos dois defeitos da esteroidogênese testicular não associados à deficiência da produção hormonal suprarrenal: deficiência do CYP17 (atividade de 17,20-liase) e deficiência da 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase 3 (Figura 7).

O diagnóstico dos pacientes portadores de defeitos de síntese de testosterona na idade pós-puberal é feito pela dosagem basal dos esteroides gonadais. Nessa idade, as concentrações séricas de testosterona basal são baixas, acompanhadas por valores aumentados dos precursores hormonais acima do bloqueio enzimático. Esse padrão pode ser confirmado pelo teste de estímulo com hCG, que exacerba o acúmulo dos precursores diante de um discreto aumento dos valores de testosterona. Nos pacientes pré-púberes, o teste de estímulo com hCG é fundamental para o diagnóstico.

DDS 46,XY por deficiência da 17,20-liase (OMIM 309150)

Embora as atividades da 17,20-liase e 17-hidroxilase sejam catalisadas por uma única enzima da família do citocromo P450 (P450c17), casos raros de deficiência isolada da 17,20-liase foram descritos[30].

Características clínicas e hormonais

As características dos pacientes estão resumidas no Quadro 4 e incluem genitália externa ambígua caracterizada por micropênis, hipospadia perineal e criptorquidismo. A ginecomastia pode ocorrer na puberdade.

Observam-se níveis aumentados de 17-hidroxiprogesterona e 17-hidroxipregnenolona, acompanhados por níveis diminuídos de androstenediona, deidroepiandrosterona e testosterona. O teste de estímulo com hCG resulta em elevação discreta dos níveis de androstenediona e testosterona, e em aumento dos níveis dos precursores 17-hidroxiprogesterona e 17-hidroxipregnenolona.

O diagnóstico diferencial inclui a forma parcial de insensibilidade aos andrógenos (PAIS), deficiência da 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase 3 e deficiência da 5-alfarredutase 2.

Tratamento

Nos pacientes com sexo social masculino, é necessária a realização da correção da genitália externa, além da reposição de andrógenos na puberdade. Nos casos registrados no sexo feminino, indicam-se a orquiectomia bilateral e a reposição de estrógenos na idade puberal. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

Deficiência da 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3 (OMIM 264300)

Essa doença resulta de um defeito enzimático na última etapa da esteroidogênese, na qual a androstenediona é convertida em testosterona e a estrona em estradiol[31] (Figura 7).

Características clínicas e laboratoriais

Os pacientes apresentam genitália externa feminina ou ambígua ao nascimento, criptorquidia e presença de vagina em fundo cego (Quadro 5). Na puberdade, ocorre virilização significativa da genitália externa, associada ou não ao desenvolvimento de ginecomastia. A existên-

Quadro 4. Fenótipo dos indivíduos 46,XY com deficiência de 17,20-liase

Cariótipo	**46,XY**
Herança	Autossômica recessiva
Genitália externa	Ambígua (hipospadia perineal, escroto bífido, seio urogenital)
Derivados dos ductos de Müller	Ausentes
Derivados dos ductos de Wolff	Hipoplásticos → normais
Testículos	Na região inguinal, pequenos
Características clínicas	Ginecomastia variável; virilização incompleta na puberdade
Diagnóstico hormonal	Níveis elevados de 17-OHP e da relação 17-OHP/A após estímulo com hCG e diminuição de níveis de DHEA, A e T
Identidade de gênero	Masculina ou feminina
Defeito molecular	Mutações no local de ligação do cofator b5, parceiro redox da enzima CYP17
Tratamento	Correção da hipospadia e ginecomastia; reposição de testosterona no sexo social masculino; reposição de estrógenos no sexo social feminino na idade puberal
Evolução	Infertilidade; potencial fertilidade por fertilização *in vitro*

17-OHP = 17-hidroxiprogesterona; DHEA = deidroepiandrosterona; T = testosterona.

Quadro 5. Fenótipo dos pacientes 46,XY com deficiência da 17-beta-HSD3

Cariótipo	**46,XY**
Herança	Autossômica recessiva
Genitália externa	Ambígua (hipospadia perineal, escroto bífido, seio urogenital)
Derivados dos ductos de Müller	Ausentes
Derivados dos ductos de Wolff	Hipoplásticos → normais
Testículos	Na região inguinal, pequenos
Características clínicas	Ginecomastia variável; virilização incompleta na puberdade
Diagnóstico hormonal	Níveis elevados de 17-OHP e da relação 17-OHP/A após estímulo com hCG e diminuição de níveis de DHEA, A e T
Identidade de gênero	Masculina ou feminina
Defeito molecular	Mutações no local de ligação do cofator b5, parceiro redox da enzima CYP17
Tratamento	Correção da hipospadia e ginecomastia; reposição de testosterona no sexo social masculino; reposição de estrógenos no sexo social feminino na idade puberal
Evolução	Infertilidade; potencial fertilidade por fertilização *in vitro*

17-OHP = 17-hidroxiprogesterona; DHEA = deidroepiandrosterona; T = testosterona.

cia de outras 17-beta-HSD isoenzimas ativas em tecidos extragonadais possibilitaria a conversão periférica de androstenediona para testosterona e consequente virilização na puberdade[32].

O diagnóstico laboratorial é baseado na presença de níveis elevados de androstenediona e estrona, e níveis baixos de testosterona e estradiol. As relações androstenediona/testosterona e estrona/estradiol aumentadas indicam a dificuldade na conversão dos 17-cetoesteroides em 17-hidroxiesteroides pela presença da deficiência enzimática. Na puberdade, alguns pacientes apresentam níveis elevados de LH acompanhados por níveis de testosterona próximos dos limites normais. Nos pacientes pré-púberes, o teste de estímulo com hCG deve ser realizado para confirmar o diagnóstico, visto que os valores hormonais basais não se apresentam alterados.

Etiologia

Essa doença decorre de mutações em homozigose ou heterozigose compostas no gene que codifica a isoenzima 17-beta-HSD3[31].

Tratamento

Nos pacientes com sexo social masculino, realiza-se a correção da genitália externa, assim como a reposição de testosterona nos casos necessários. Nos casos registrados no sexo feminino, indicam-se a orquiectomia e a re-

posição de estrógenos na puberdade. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

Defeitos em proteínas doadoras de elétrons

*Deficiência da citocromo P450-oxidorredutase (OMIM *124015)*

O citocromo P450-oxidorredutase (P450-OR) é uma flavoproteína doadora de elétrons para todas as enzimas mitocondriais P450, incluindo P450c17, P450c21 e P450aro. A deficiência da P450-OR causa ambiguidade genital em pacientes 46,XY e 46,XX[33] (Figura 7).

Características clínicas e laboratoriais

A deficiência combinada de P450c17 e P450c21 é uma variante rara de hiperplasia adrenal congênita. Recém-nascidos afetados de ambos os sexos apresentam genitália ambígua, indicando que na vida intrauterina ocorreu excesso androgênico nas mulheres e deficiência androgênica nos homens. Alguns pacientes apresentam malformações ósseas semelhantes às observadas na síndrome de Antley-Bixler. A avaliação hormonal desses pacientes revela acúmulo dos metabólitos esteroídicos urinários indicativos de deficiência parcial das enzimas esteroídicas P450c17 e P450c21.

Etiologia

Nesses pacientes identificou-se um defeito no cofator P450-OR, que interage com as enzimas P450c17 e P450c21. O estudo de uma ampla casuística de pacientes portadores de fenótipo da síndrome de Antley-Bixler identificou, nos pacientes com genitália ambígua e esteroidogênese alterada, mutações no gene *P450-OR*, enquanto nos pacientes com esteroidogênese normal mutações foram identificadas no gene *FGFR2*[33].

Tratamento

O tratamento cirúrgico visa a correção da ambiguidade genital, com a adequação da genitália ao sexo social. O tratamento hormonal inclui a reposição de glicocorticoides e a introdução de testosterona ou estrógenos de acordo com o sexo social, a partir do período puberal. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

DDS 46,XY com metemoglobinemia tipo IV

O citocromo b5 é um cofator doador de elétrons para a enzima P450c17. Raros pacientes foram descritos com mutações no citocromo b5 com quadro clínico de DDS associado ou não a presença de metemoglobinemia[34].

DDS 46,XY por defeito na metabolização da testosterona

Deficiência da 5-alfarredutase tipo 2 (OMIM 264600)

Essa forma rara de DDS 46,XY é causada por uma deficiência na enzima que determina a conversão de testosterona em seu metabólito ativo di-hidrotestosterona (DHT). Duas enzimas 5-alfarredutase catalisam essa reação. A doença, de caráter autossômico recessivo, é secundária a alterações no gene que codifica a enzima 5-alfarredutase 2 (*SRD5A2*).

O hormônio DHT é o responsável pela masculinização da genitália externa fetal e pelo crescimento prostático.

Características clínicas e diagnósticas

Os pacientes apresentam genitália externa ambígua e micropênis. A genitália interna masculina é normal, porém a próstata é hipoplásica (Quadro 6). Os testículos, geralmente localizados na região inguinal, apresentam uma diferenciação normal com a espermatogênese normal ou reduzida. Na puberdade ocorre virilização, porém as características dependentes da ação de DHT, como desenvolvimento de pelos corpóreos e faciais, entradas temporais, acne e aumento da próstata, estão hipodesenvolvidas. A ausência de desenvolvimento de ginecomastia é característica do quadro clínico do DDS 46,XY por deficiência da 5-alfarredutase 2 (Figura 8).

Nos indivíduos pré-púberes, os valores basais de DHT são semelhantes aos dos indivíduos normais, no entanto, após um estímulo com hCG, a elevação da DHT é menor e a relação testosterona/DHT é maior nas crianças afetadas em relação às normais. Nos pacientes pós-púberes em condições basais, os níveis de testosterona são normais ou elevados, os valores de DHT são diminuídos e a relação testosterona/DHT, elevada[35].

O diagnóstico diferencial inclui a deficiência da 17-beta-HSD3 e a síndrome da insensibilidade androgênica parcial. No entanto, nessas duas entidades a presença de ginecomastia é muito comum, o que pode ser um dado importante no exame clínico para sugerir o diagnóstico.

Etiologia

Os indivíduos afetados são portadores de mutações inativadoras no gene *SRD5A2* em homozigose ou heterozigose composta[35].

Tratamento

A maioria dos pacientes é criada no sexo social feminino em razão das características da genitália externa pouco virilizada ao nascimento. Na puberdade, os pacientes que não foram submetidos a orquiectomia sofrem um processo de virilização importante e podem assumir o sexo social masculino[36].

Nos pacientes mantidos no sexo masculino, além da correção cirúrgica da genitália externa, correção de criptorquidia e hipospadia, altas doses de testosterona injetável ou de DHT tópica devem ser utilizadas. Com o tratamento hormonal ocorrem uma melhora do desempenho sexual dos pacientes e um aumento de pilificação corporal, porém sem a obtenção da normalização do tamanho peniano. Nos pacientes com identificação sexual feminina, estão indicadas a orquiectomia, a correção da genitália externa e a reposição hormonal com estrógenos na puberdade. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

DDS 46,XY por defeito na ação de testosterona (OMIM 300068)

O DDS 46,XY decorrente da síndrome de insensibilidade androgênica se caracteriza por pacientes portado-

Quadro 6. Fenótipo dos indivíduos 46,XY com deficiência da 5-alfarredutase 2

Cariótipo	**46,XY**
Herança	Autossômica recessiva
Genitália externa	Ambígua, falo pequeno, hipospadia perineal, escroto bífido, vagina em fundo cego
Derivados dos ductos de Müller	Ausentes
Derivados dos ductos de Wolff	Normais
Testículos	Tamanho normal na região inguinal ou intra-abdominal
Características clínicas	Virilização na puberdade, ausência de ginecomastia
Diagnóstico hormonal	Aumento da relação T/DHT em condições basais e hCG-estimulada em pacientes pós-púberes e após a estimulação com hCG em indivíduos pré-púberes; esteroides 5-beta/5-alfa C21 e C19 diminuídos na urina em qualquer idade
Identidade de gênero	Feminina → masculina na maioria dos casos
Defeito molecular	Mutação no gene SRD5A2
Tratamento	Altas doses de T ou DHT por 6 meses para aumentar o tamanho peniano
Evolução	A fertilidade é possível através de inseminação artificial ou fertilização *in vitro*

DHT = di-hidrotestosterona; T = testosterona.

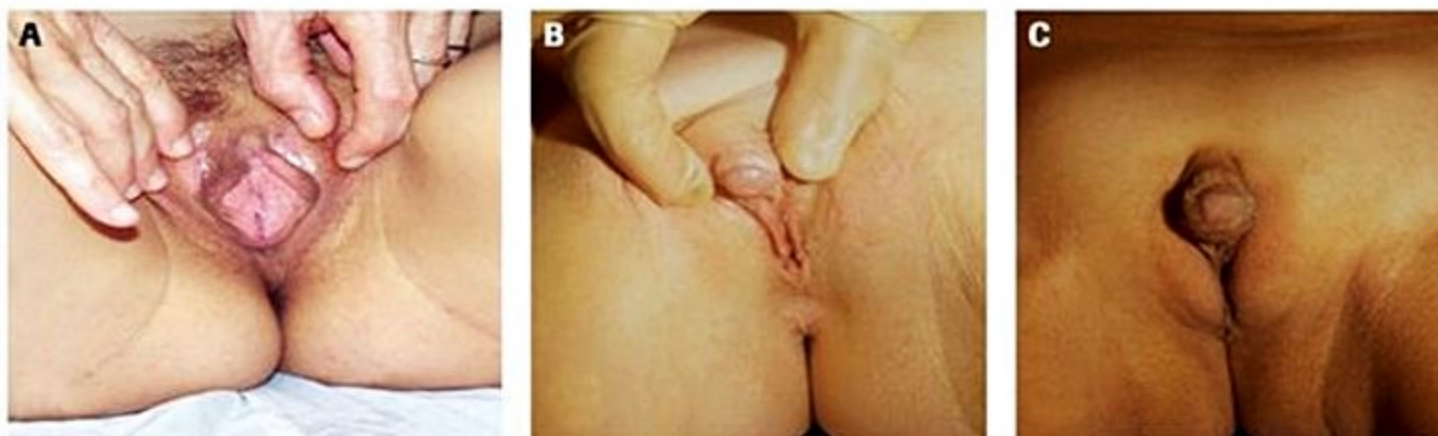



Figura 8. DDS 46,XY por insensibilidade androgênica. (A) Forma completa (CAIS) – genitália feminina adulta normal. (B) e (C) Forma parcial (PAIS) – genitália atípica com diferentes graus de virilização e pelos pubianos rarefeitos.

res de cariótipo 46,XY que apresentam testículos com desenvolvimento normal e capacidade de secreção androgênica normal. No entanto, esses pacientes possuem ausência de virilização genital normal no período intrauterino, durante e após a puberdade, decorrente de um bloqueio da ação androgênica.

A síndrome de insensibilidade androgênica é classificada em forma completa (CAIS), quando existe ausência total de ação androgênica, e forma parcial (PAIS), quando ocorrem graus variáveis de bloqueio da ação hormonal. A forma completa representa um exemplo clássico de resistência à ação hormonal. Mutações no gene do receptor androgênico são responsáveis pela maioria dos casos de insensibilidade androgênica nas formas completa e parcial[37].

Síndrome de insensibilidade androgênica de forma completa (CAIS)

Características clínicas e diagnósticas

Os pacientes apresentam genitália externa feminina com vagina em fundo cego e gônadas intra-abdominais ou inguinais (Quadro 7). No período puberal, ocorre o desenvolvimento normal de mamas e amenorreia primária. Os pelos pubianos e axilares são esparsos ou ausentes (Figura 9).

Após a puberdade, o nível de testosterona apresenta-se normal ou elevado e as gonadotrofinas, principalmente o LH, apresentam-se elevadas ou normais. Em pacientes pré-púberes o teste de estímulo com hCG é necessário. Os pacientes apresentam como resposta ao teste estimulatório um incremento normal dos valores de testosterona sem acúmulo dos seus precursores. Nos indivíduos adultos, os precursores hormonais da testosterona encontram-se normais e os níveis de DHT podem ser diminuídos, secundariamente à deficiência de ação da enzima 5-alfarredutase 2, não estimulada pela falta de ação da testosterona.

Etiologia

A forma de transmissão da doença segue um padrão de herança ligada ao cromossomo X. Na maioria dos pa-

Quadro 7. Fenótipo dos indivíduos 46,XY portadores da síndrome de insensibilidade androgênica

	Forma completa (CAIS)	Forma parcial (PAIS)
Cariótipo	46,XY	46,XY
Herança	Recessiva ligada ao X	Recessiva ligada ao X
Genitália externa	Feminina	Amplo espectro: feminina com discreta clitoromegalia a masculina com micropênis e/ou hipospadias
Derivados dos ductos de Müller	Ausentes	Ausentes
Derivados dos ductos de Wolff	Ausentes ou vestigiais	Amplo espectro, de ausentes a masculinos
Testículo	Inguinal ou intra-abdominal, tamanho discretamente diminuído	Tópico, inguinal ou intra-abdominal, tamanho normal ou discretamente diminuído
Puberdade	Ginecomastia	Ginecomastia
Diagnóstico hormonal	Níveis de LH e T normais ou aumentados, FSH normal ou discretamente aumentado	Níveis de LH e T normais ou aumentados, FSH normal ou discretamente aumentado
Identidade de gênero	Feminina	Feminina ou masculina
Defeito molecular	Mutações ou deleções no gene AR	Mutações no gene AR
Tratamento	Gonadectomia, reposição estrogênica na puberdade, dilatação vaginal (se necessário)	Sexo social feminino: cirurgia para feminilização da genitália, gonadectomia, reposição estrogênica na puberdade, dilatação vaginal (se necessário)
		Sexo social masculino: correção da hipospadia e da bolsa escrotal bífida; altas doses de T ou DHT para aumentar o tamanho peniano
Evolução	Infertilidade	Infertilidade

DHT = di-hidrotestosterona; T = testosterona; CAIS = forma completa da síndrome de insensibilidade androgênica; PAIS = forma parcial da síndrome de insensibilidade androgênica.

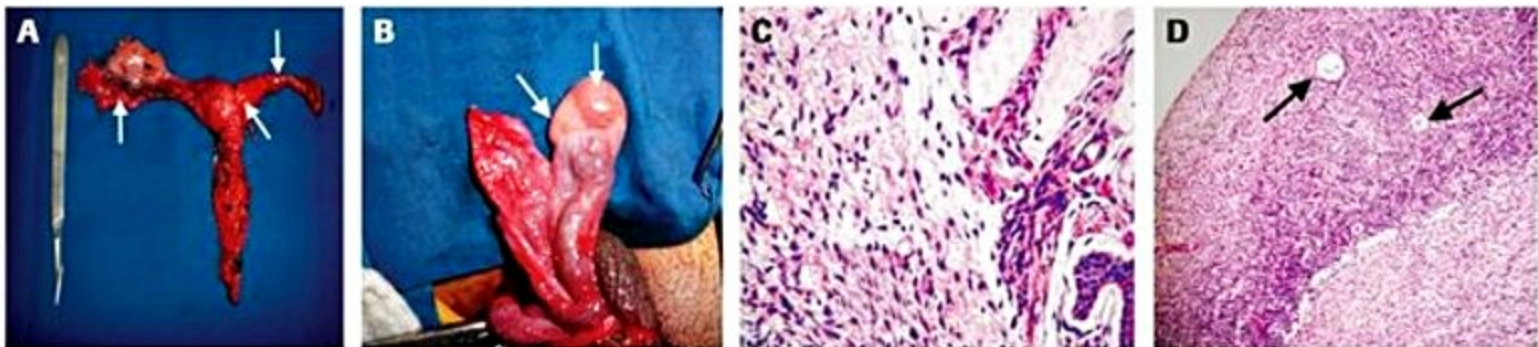



Figura 9. DDS ovário-testicular. (A) Paciente com DDS 46,XX ovário-testicular com a presença de derivados müllerianos (útero e trompa de Falópio). (B) A presença de um ovotestis foi identificada macroscopicamente. (C) e (D) Fotomicroscopia de histologia de um ovotestis (coloração hematoxilina-eosina). (C) Ovotestis apresentando estroma ovariano à esquerda e testículo à direita com hialinização parcial dos túbulos seminíferos e hiperplasia das células de Leydig. (D) Tecido ovariano com folículos primordiais e atrésicos.

cientes com forma completa de insensibilidade androgênica são identificadas mutações no gene do receptor androgênico (*RA*)[38]. As inúmeras mutações descritas nesse gene estão listadas em The Androgen Receptor Gene Mutations Database (http://androgendb.mcgill.ca/).

Tratamento

Os pacientes com CAIS, por apresentarem um fenótipo feminino normal, são criados como meninas e apresentam identidade sexual feminina. A gonadectomia deve ser realizada por conta da maior incidência de desenvolvimento de tumores testiculares nesses pacientes, especialmente após a puberdade. A reposição hormonal é feita com o uso de estrógenos. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

O momento de realizar a gonadectomia é ainda questionável, alguns autores preferem realizá-la na infância e outros retardam a cirurgia até a idade pós-puberal para haver o desenvolvimento mamário espontâneo. Na Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do HCFMUSP, opta-se por realizar o procedimento na primeira infância para evitar o estresse de uma gonadectomia em uma mulher jovem.

Síndrome de insensibilidade androgênica de forma parcial (PAIS)

Características clínicas e diagnósticas

Os pacientes com PAIS apresentam graus variáveis de ambiguidade genital, desde uma genitália masculinizada com hipospadia ou micropênis com uretra tópica

até uma genitália feminina com um discreto aumento do clitóris (Quadro 7). Os testículos, geralmente, estão localizados no canal inguinal ou nas pregas labioescrotais ou, menos frequentemente, são intra-abdominais. O desenvolvimento espontâneo de mamas na puberdade também é observado nos pacientes com forma parcial de insensibilidade androgênica.

Na avaliação hormonal dos pacientes pós-púberes, observa-se nível de LH e de testosterona normais ou elevados. Os precursores hormonais da testosterona encontram-se normais e os níveis de DHT podem ser diminuídos.

Tratamento

A correção cirúrgica da ambiguidade genital dos pacientes com forma parcial de insensibilidade androgênica deve ser realizada na infância, adequando a genitália à identidade sexual da criança. A gonadectomia e a feminização da genitália são realizadas nos casos de identidade feminina, complementando-se o tratamento com a reposição estrogênica, que deve ser iniciada no período puberal. Nos casos registrados no sexo masculino, a correção da genitália externa também deve ser realizada na infância. Nesses pacientes é realizada uma suplementação androgênica com doses elevadas de testosterona no período correspondente ao da puberdade. Geralmente a resposta ao tratamento com doses elevadas de testosterona é limitada nesses pacientes. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

DDS 46,XY por defeito na síntese ou ação do hormônio antimülleriano (síndrome da persistência dos ductos de Müller) (OMIM 261550)

O desenvolvimento de uma genitália interna feminina em indivíduos geneticamente masculinos ocorre pela incapacidade das células de Sertoli de sintetizar ou secretar o hormônio antimülleriano no testículo fetal. A falta de ação do hormônio antimülleriano nos tecidos-alvo por alterações no receptor do hormônio é também causa da doença[39].

Características clínicas e diagnósticas

Os pacientes apresentam genitália externa masculina normal quase sempre associada a criptorquidia bilateral e hérnia inguinal. A função das células de Leydig é preservada, porém a azoospermia é comum e secundária à malformação dos ductos deferentes e epidídimos. Geralmente é no momento da correção cirúrgica que se verifica a presença de útero, trompas e da parte superior da vagina.

Normalmente, os níveis de AMH são mensuráveis durante a infância e decrescem na puberdade. Pacientes com a síndrome de persistência dos dutos de Müller apresentam níveis baixos de AMH desde o nascimento, enquanto em pacientes com alterações no gene do receptor do AMH os níveis hormonais são aumentados[40].

Etiologia

O fenótipo da síndrome de persistência dos ductos de Müller pode ser determinado por uma mutação no gene que codifica o hormônio antimülleriano ou por uma mutação em seu receptor[39].

Tratamento

O tratamento inclui a correção cirúrgica da criptorquidia. Nos pacientes em que a orquidopexia não é possível, deve ser realizada a orquiectomia, em razão da maior incidência de tumores em testículos criptorquídicos. A retirada dos genitais internos femininos deve ser realizada, porém com preservação dos deferentes para evitar a perda de fertilidade nos pacientes férteis.

DDS 46,XY associado ao baixo peso ao nascer

Cerca de 30% dos pacientes portadores de DDS 46,XY de causa não conhecida apresentam baixo peso ao nascimento, indicando a repercussão de eventos adversos durante o período gestacional na formação da genitália[41]. O estudo de gêmeos monozigóticos portadores de hipospadia e com baixo peso ao nascimento sugere essa associação[42].

A etiologia dessa forma de DDS 46,XY ainda não está esclarecida. A diminuição da secreção de testosterona e/ou DHT durante o período pré-natal ou uma resistência do seio urogenital à ação androgênica são as hipóteses sugeridas.

DDS 46,XY decorrente da exposição materna a estrógenos e progestógenos

O uso de progestógenos sintéticos e de seus análogos tem sido envolvido no desenvolvimento de hipospadia de diferentes graus em vários pacientes com DDS 46,XY[43]. No entanto, o desenvolvimento de DDS 46,XX decorrente do uso de estrógenos durante a gestação não está confirmado[45].

DDS 46,XY indeterminado

A observação da presença de genitália ambígua em crianças do sexo masculino, sem alterações hormonais ou cromossômicas e para as quais não se estabelece a causa da anormalidade genital, não é uma ocorrência tão rara na prática clínica. Nesses casos o tratamento clínico e o cirúrgico devem ser estabelecidos de acordo com o sexo social.

Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX (DDS 46,XX)

Disgenesia gonadal 46,XX nas formas completa e parcial

Refere-se a pacientes com fenótipo feminino e cariótipo 46,XX que apresentam gônadas rudimentares.

Características clínicas e hormonais

A forma completa é caracterizada por estatura normal, infantilismo sexual com hábito eunucoide, genitais internos e externos femininos normais na presença de gônadas disgenéticas bilateralmente (Quadro 2). As pacientes apresentam amenorreia primária ou secundária causada por hipogonadismo hipergonadotrófico. Caracteristicamente, nessa doença não se observam os estigmas somáticos presentes na síndrome de Turner.

Os níveis de LH e FSH apresentam-se elevados antes dos 40 anos de idade, com predomínio dos níveis de FSH decorrentes da redução da produção estrogênica pela gônada rudimentar.

Diagnóstico diferencial

A falência ovariana prematura pode resultar de múltiplas causas. A disgenesia gonadal é a forma mais comum de falência ovariana prematura. Nesse diagnóstico diferencial, a síndrome de Turner deve ser sempre descartada. Outras causas de falência ovariana prematura incluem: doenças autoimunes, processos destrutivos dos ovários secundários a causas infecciosas, a drogas (quimioterápicos) ou radioterapia, e outras doenças como galactosemia, deficiências na síntese dos estrógenos (deficiência da 17-alfa-hidroxilase) e a resistência à ação das gonadotrofinas no seu receptor celular.

Etiologia

Na maioria dos casos, a falência ovariana prematura apresenta-se de forma esporádica. Nos casos familiares, a herança é autossômica recessiva e as pacientes podem apresentar diferentes expressões clínicas. A associação com deficiência auditiva neurossensorial é relatada nos casos familiares.

A causa da disgenesia gonadal 46,XX é desconhecida na maioria dos casos, mas pode ser resultado de um defeito em genes que participam no processo de migração e/ou manutenção das células germinativas ovarianas durante a vida intrauterina. Se as células germinativas estão ausentes na gônada 46,XX, os folículos ovarianos, que constituem as unidades funcionais do ovário, não se formam. Em pacientes com falência ovariana prematura isolada, foram encontradas mutações no gene *Foxl2*, que é essencial para a diferenciação apropriada das células da granulosa durante a foliculogênese.

Mutações inativadoras do gene do receptor do FSH, que impedem o seu funcionamento e, portanto, interferem com a atividade biológica da gonadotrofina, foram relatadas, caracterizando uma nova causa de falência ovariana prematura[46].

Patologia

Os ovários podem ser completamente disgenéticos ou hipoplásicos, com diferentes graus de função. Nas pacientes com comprometimento gonadal parcial, pode ocorrer desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e menstruações por períodos variáveis.

Tratamento

O tratamento se faz com reposição de estrógenos e progestógenos. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

Nessas pacientes, não há indicação profilática para a retirada das gônadas, pois, diferentemente da disgenesia gonadal 46,XY, a incidência de degeneração maligna das gônadas disgenéticas com conteúdo cromossômico 46,XX não está aumentada. Somente na presença de sinais de virilização e/ou níveis de andrógenos aumentados, é indicada a realização de gonadectomia.

DDS testicular 46,XX (OMIM 278850)

A frequência dessa síndrome é estimada em um caso a cada 20 mil meninos recém-nascidos.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Os indivíduos com esse distúrbio apresentam aspectos clínicos e hormonais semelhantes aos dos pacientes com síndrome de Klinefelter, no entanto diferem deles por possuírem estatura normal ou baixa e cariótipo 46,XX. A maioria dos pacientes (85%) apresenta um fenótipo masculino normal ao nascimento e são diagnosticados habitualmente após a puberdade pela presença de ginecomastia, hipogonadismo ou infertilidade.

Os portadores de DDS testicular 46,XX são classificados em duas categorias, de acordo com seu fenótipo: DDS testicular clássico, caracterizado por genitália externa masculina normal, e DDS testicular 46,XX, com ambiguidade genital. Quanto à genitália interna, geralmente ocorre o desenvolvimento normal dos ductos de Wolff e involução das estruturas müllerianas nos pacientes DDS testicular clássicos, enquanto aqueles com ambiguidade genital externa podem apresentar um misto de derivados müllerianos e wolffianos. A maioria dos pacientes apresenta desenvolvimento puberal espontâneo normal, a ginecomastia ocorre em aproximadamente um terço dos casos, e a azoospermia está sempre presente[47]. Na faixa etária pós-puberal, os níveis séricos de testosterona estão geralmente diminuídos e as gonadotrofinas, elevadas.

Etiopatogenia

O fenótipo masculino dos pacientes com DDS testicular 46,XX pode ser decorrente de, pelo menos, três mecanismos diferentes. O primeiro é a translocação de material genético do cromossomo Y para um cromossomo X ou um autossomo, enquanto o segundo envolve mutações ou variação do número de cópias de genes que participam das vias de determinação gonadal masculina ou feminina. Essas alterações gênicas levam a um desequilíbrio da via de determinação gonadal no sentido do desenvolvimento testicular em um indivíduo 46,XX. Já o terceiro mecanismo compreende a presença de um mosaicismo críptico do cromossomo Y[48-50].

Na forma clássica de DDS testicular 46,XX, a presença do gene *SRY* é identificada em 90% dos pacientes, enquanto o DDS testicular com ambiguidade genital usualmente não apresenta material de Y detectável. A presença de desenvolvimento testicular na ausência do SRY reforça a participação de outros genes na determinação testicular.

Patologia

O aspecto gonadal revela testículos imaturos ou disgenéticos com aplasia germinativa e células de Sertoli normais ou hiperplásicas e hiperplasia das células de Leydig.

O diagnóstico diferencial desses pacientes deve ser feito com DDS ovário-testicular, no qual é frequente o cariótipo 46,XX. Apenas o estudo anatomopatológico (com biópsia da gônada em três pontos distintos) estabelece o diagnóstico.

Tratamento

O tratamento consiste na reposição androgênica para os pacientes que apresentam redução na secreção de testosterona. A correção da genitália interna e externa nos pacientes com ambiguidade deve ser realizada precocemente. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

DDS ovário-testicular 46,XX (OMIM 235600)

O diagnóstico de DDS ovário-testicular é estabelecido pela presença em um mesmo indivíduo de tecido testicular com túbulos seminíferos e de tecido ovariano contendo folículos de Graaf. Os dois tecidos podem estar presentes na mesma gônada (ovotéstis) ou em gônadas separadas. O diagnóstico dessa doença é exclusivamente histológico. A frequência da doença está estimada em um caso a cada 20 mil indivíduos.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Um amplo espectro de apresentação fenotípica é observado. O achado clínico mais frequente é de ambiguidade genital, e na avaliação da genitália interna são identificadas estruturas müllerianas e wolffianas (Figura 11). Um paciente com a genitália externa masculina normal é raro. A apresentação da genitália interna em geral reflete a natureza funcional predominante da gônada ipsilateral. Em associação com um ovotéstis, a genitália interna pode mostrar elementos de origem mülleriana e wolffiana do mesmo lado. A maior parte dos pacientes é registrada no sexo masculino por apresentar um bom desenvolvimento peniano, porém a presença de hipospadia de diferentes graus é usual. A criptorquidia é comum, porém a palpação de pelo menos uma gônada na região inguinal ou labioescrotal é frequente. Praticamente em todos os casos observa-se a presença de útero, mesmo que rudimentar. O ovotéstis é a gônada mais frequentemente encontrada nesse grupo de pacientes, seguido pelos ovários e menos comumente por testículos isolados.

O padrão de desenvolvimento puberal reflete a função das gônadas. O desenvolvimento mamário é habitual após a puberdade, e menstruações ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes.

Na faixa etária pós-puberal, os níveis séricos de testosterona estão geralmente diminuídos, enquanto a secreção estrogênica geralmente é preservada.

O padrão cromossômico normalmente encontrado, seja no sangue periférico, seja em outros tecidos avaliados, é o de uma única linhagem celular 46,XX (70% dos casos). Quimera ou mosaicismo e o padrão cromossômico 46,XY também são descritos[52].

Casos familiares de DDS ovário-testicular são descritos na literatura, bem como casos de DDS testicular e DDS ovário-testicular em uma mesma irmandade, sugerindo uma mesma origem genética para estas doenças[53].

O diagnóstico diferencial desses pacientes deve ser feito com todas as situações de ambiguidade genital.

Etiologia

A etiologia do DDS ovário-testicular pode ter sua origem na presença de mosaicismos cromossômicos ou de quimerismos (DDS ovário-testicular 46,XX/46,XY) e na presença de sequências do cromossomo Y translocadas, incluindo o gene *SRY*; porém, em um pequeno número de pacientes, o que se sugere é uma outra etiologia molecular. A presença de mutações ou de variações no número de cópias de genes que participam das vias de determinação gonadal masculina ou feminina tem sido confirmada na etiologia genética do DDS ovário-testicular[54].

Patologia

Apenas o estudo anatomopatológico estabelece o diagnóstico de DDS ovário-testicular, pois ele se baseia na identificação de folículos ovarianos e de túbulos seminíferos no mesmo indivíduo.

O aspecto histológico do tecido ovariano é normal, em contraste com o aspecto disgenético do tecido testicular, que apresenta habitualmente fibrose intersticial e esclerose tubular independentemente da sua origem, de um ovotéstis ou de um testículo isolado. A espermatogênese é rara e pode ser observada nos casos com testículos isolados, embora esses pacientes apresentem oligospermia.

Tratamento

O diagnóstico de DDS ovário-testicular em um recém-nascido com genitália ambígua deve ser sempre lembrado. Nesses casos, o encaminhamento adequado na elucidação diagnóstica, acompanhado pela orientação e pelo apoio multidisciplinar da família podem permitir a opção de feminização da criança, o que possibilita, na maioria dos casos, a preservação de fertilidade do indivíduo.

Nos pacientes que são avaliados mais tardiamente, os procedimentos cirúrgicos de adequação da genitália devem ser realizados após a avaliação da identidade sexual do indivíduo. A reposição hormonal complementar deve ser iniciada na idade puberal, quando necessária[55]. Mais detalhes serão discutidos no tópico "Tratamento".

DDS 46,XX induzido por excesso de andrógenos

Esse grupo compreende os pacientes que apresentam cariótipo 46,XX, gônadas femininas e virilização da genitália externa.

A exposição do feto feminino à ação androgênica determina a virilização da genitália externa, porém não interfere na formação da genitália interna e no desenvolvimento gonadal. O período da gestação em que ocorre a exposição aos andrógenos vai determinar o grau de virilização dos genitais externos. Assim, se a exposição aos andrógenos acontecer nas primeiras semanas de gestação, a genitália externa poderá se apresentar completamente mas-

culinizada. No entanto, após a 12ª semana de vida, a ação androgênica determinará apenas hipertrofia do clitóris.

DDS 46,XX induzido por excesso de andrógenos de origem fetal

Hiperplasia adrenal congênita virilizante (OMIM 201910)

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) reúne um grupo de doenças autossômicas recessivas decorrentes de alterações da atividade das enzimas que participam da esteroidogênese da glândula suprarrenal[52]. As manifestações podem ser causadas pela deficiência do cortisol, associada em alguns casos à falta de aldosterona, e pelo acúmulo de precursores hormonais. Seis tipos de deficiências enzimáticas da esteroidogênese suprarrenal são conhecidos, três dos quais podem determinar virilização da genitália externa: deficiência da 21-hidroxilase, da 11-beta-hidroxilase e da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (Figura 7).

A hiperplasia adrenal congênita virilizante é a causa mais comum de DDS 46,XX e de ambiguidade genital. As características clínicas e hormonais estão descritas no Quadro 8.

Síndrome da resistência generalizada aos glicocorticoides (OMIM 1 38040)

A resistência generalizada aos glicocorticoides resulta da incapacidade dos glicocorticoides exercerem seus efeitos nos tecidos-alvo. A resistência pode ser generalizada ou específica em cada tecido. É uma doença rara, podendo ser familiar ou esporádica[56].

Características clínicas e diagnósticas

A apresentação clínica é variável, e alguns pacientes são assintomáticos ou apresentam queixas vagas, como fadiga crônica. Os pacientes portadores da síndrome da resistência generalizada aos glicocorticoides apresentam níveis elevados de cortisol basal não supressível com dexametasona, ACTH elevado e hipersecreção de mineralocorticoides e andrógenos adrenais (Quadro 8). Entretanto, esses pacientes não apresentam os sinais clínicos da síndrome de Cushing. Nos casos sintomáticos, a presença de hipertensão arterial acompanhada por alcalose metabólica e/ou sinais de virilização na mulher são observados. A presença de ambiguidade genital em meninas e o desenvolvimento de pubarca precoce foi descrito em apenas uma paciente que era carreadora de deleção do CYP21A2 em heterozigose[57].

Etiologia

A resistência generalizada aos glicocorticoides é caracterizada pela resistência dos tecidos ao cortisol, incluindo o tecido hipotalâmico e o hipofisário, secundária a anormalidades funcionais do receptor dos glicocorticoides (GR).

Tratamento

O tratamento desses pacientes é realizado com doses elevadas de dexametasona (1 a 3 mg/dia).

DDS 46,XX induzido por excesso de andrógenos de origem fetoplacentária

*Deficiência da P450-oxidorredutase (OMIM *124015)*

A deficiência da P450-oxidorredutase já foi descrita nas etiologias de DDS 46,XY.

*Deficiência da aromatase placentária (OMIM *107910)*

A deficiência da aromatase placentária determina virilização materna durante a gestação, além da masculinização da genitália externa no feto feminino. O diagnóstico de deficiência da aromatase placentária deve ser suspeitado em recém-nascidos com DDS 46,XX, em que o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita tenha sido afastado[58].

Características clínicas e diagnósticas

A deficiência da aromatase determina uma menor conversão dos andrógenos fetais com consequente masculinização da genitália externa do feto feminino, a partir do segundo trimestre da gestação (Quadro 9). As alterações hormonais ao nascimento caracterizam-se por níveis aumentados de testosterona, androstenediona e gonadotrofinas. A história clínica de virilização materna durante a gestação com aumento nos níveis de testosterona, androstenediona, DHEAS e di-hidrotestosterona, acompanhado por baixos níveis de estradiol plasmático e urinário materno confirmam o diagnóstico. Ausência de desenvolvimento puberal e presença de ovários multicísticos são decorrentes da presença de níveis elevados de LH e FSH e da incapacidade de conversão de testosterona e androstenediona em estrógenos. A deficiência estrogênica determina ainda um atraso na maturação esquelética desses pacientes.

No sexo masculino, a diferenciação sexual não é afetada, nem o início do desenvolvimento puberal. Porém, o fechamento das cartilagens epifisárias é prejudicado, e osteoporose, macrorquia e infertilidade são manifestações que ocorrem no homem adulto portador de deficiência da aromatase.

Etiologia

A deficiência da aromatase placentária é causada por uma mutação do gene *CYP19*, que codifica a enzima aromatase[59].

Tratamento

O tratamento desses pacientes com estrógenos resulta em rápida maturação esquelética, ocorrendo o estirão de crescimento e o aumento de densidade mineral óssea. Os níveis elevados de LH e FSH são suprimidos com a reposição estrogênica, observando-se consequentemente a regressão dos cistos ovarianos, o desenvolvimento mamário e menarca. Ver o tópico "Tratamento".

DDS 46,XX por excesso de andrógenos maternos

Produção ou ingestão materna de substâncias virilizantes

A virilização da genitália externa feminina pode ocorrer após a ingestão materna de testosterona ou progesteronas sintéticas com ação androgênica durante o primeiro semestre da gestação.

Quadro 8. DDS 46,XX induzido por excesso de andrógenos de origem fetal

	21-hidroxilase	**11-beta-hidroxilase**	**3-beta-HSD 2**	**Resistência aos glicocorticoides**
Herança	Autossômica recessiva	Autossômica recessiva	Autossômica recessiva	Autossômica recessiva ou dominante
Genitália externa	Ambígua (graus variados de virilização)	Ambígua (graus variados de virilização)	Feminina ou levemente virilizada	Feminina ou ambígua
Derivados dos ductos de Müller	Presentes	Presentes	Presentes	Presentes
Derivados dos ductos de Wolff	Ausentes ou hipotróficos	Ausentes	Ausentes	Ausentes
Ovários	Normais	Normais	Normais	Normais
Quadro clínico	Virilização e insuficiência adrenal precoce na forma perdedora de sal	Virilização e hipertensão arterial	Insuficiência adrenal presente ou não na infância; pubarca precoce; graus variáveis de virilização na puberdade (hirsutismo, acne e irregularidade menstrual)	Hipercortisolismo com ACTH elevado e ausência de sinais clínicos da síndrome de Cushing; hipertensão arterial e virilização
Diagnóstico hormonal	Nível basal de 17-OHP e ACTH ↑↑ Andrógenos ↑	Nível basal de 11-deoxicortisol e ACTH ↑↑ Andrógenos ↑	Nível de 17-OHPreg basal e após estímulo ↑ ACTH ↑↑ Andrógenos ↑	Nível ↑ de cortisol e ACTH não supressível com 1 mg de dexametasona, mineralocorticoides e andrógenos ↑
Defeito molecular	Mutação inativadora do CYP21A2	Mutação inativadora do CYP11B1	Mutação inativadora do HSD3B2	Mutação inativadora do GR
Puberdade	Normal	Normal	Normal	Normal
Identidade de gênero	Feminina na maioria dos pacientes	Feminina na maioria dos pacientes	Feminina	Feminina
Tratamento	Correção da ambiguidade sexual e reposição de glicocorticoide; associação de mineralocorticoide na forma perdedora de sal	Correção da ambiguidade sexual e reposição de glicocorticoide	Reposição de glicocorticoide; associação de mineralocorticoide na forma perdedora de sal; na puberdade, necessidade variável de reposição de estrógenos e progestágenos	Correção da ambiguidade sexual e reposição com altas doses de glicocorticoide
Evolução	Fertilidade preservada	Fertilidade preservada	Fertilidade preservada	Fertilidade preservada

3-beta-HSD 2 = 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase 2;17-OHP = 17-hidroxiprogesterona; 17-OHPreg = 17-hidroxipregnenolona.

Quadro 9. Fenótipo de pacientes 46,XX com deficiência da aromatase placentária

Cariótipo	**46,XX**
Herança	Autossômica recessiva
Genitália externa	Ambígua ou feminina com clitoromegalia
Derivados dos ductos de Müller	Presentes
Derivados dos ductos de Wolff	Ausentes
Ovários	Policísticos
Características clínicas	Virilização materna durante a gestação
Diagnóstico hormonal	Baixos níveis de estradiol e níveis basais elevados de LH e FSH; testosterona e A
Defeito molecular	Mutação inativadora do gene CYP19
Puberdade	Ovários policísticos, virilização com ausência do desenvolvimento mamário, alta estatura e atraso na maturação óssea, osteopenia
Identidade de gênero	Feminina
Tratamento	Correção da ambiguidade sexual, reposição de estrógeno
Evolução	Fertilidade provavelmente preservada

Em ocasiões mais raras, a virilização do feto decorre de doenças maternas com excesso de produção de andrógenos, como tumores virilizantes (arrenoblastomas, tumores de suprarrenal) ou hiperplasia adrenal congênita virilizante não tratada. Os luteomas, pseudotumores ovarianos que se desenvolvem durante a gestação e regridem após o parto, também estão associados com virilização fetal e são de difícil diagnóstico, uma vez que desaparecem após a gestação.

DDS 46,XX indeterminado

Ocasionalmente, ocorre o aparecimento de genitália ambígua em crianças do sexo feminino sem alterações hormonais ou cromossômicas, e para as quais não se estabelece a causa da anormalidade genital.

Formas não classificadas

No sexo masculino

Micropênis

O órgão de tamanho inferior a dois desvios-padrão da média para a idade do paciente é definido como micropênis e pode fazer parte do quadro clínico de diversas patologias relacionadas à deficiência na produção ou ação da testosterona, como hipogonadismo hipo e hipergonadotrófico, hipopituitarismo e deficiência de GH, síndrome de insensibilidade aos andrógenos na forma parcial, defeitos de síntese da testosterona, hipoplasia das células de Leydig e síndrome de regressão testicular embrionária. Por esse motivo, na presença de micropênis, a função testicular deve ser avaliada com o objetivo de afastar as causas apontadas.

Hipospadia

A hipospadia é uma malformação congênita de ocorrência comum e é considerada uma forma leve de DDS 46,XY. Em 40% dos pacientes com hipospadia outros defeitos do aparelho urogenital são identificados. Geralmente é um fenômeno esporádico, porém a presença de um membro afetado na família constitui um importante fator de risco para hipospadia[60]. Embora a etiologia da hipospadia na maioria das vezes não seja reconhecida, observa-se uma forte associação de hipospadia com retardo de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascimento e hipertensão arterial materna durante a gestação, o que sugere um papel da insuficiência placentária no desenvolvimento da hipospadia[61]. Causas de DDS 46,XY, como defeitos de síntese ou da ação da testosterona, são raramente identificadas em pacientes com hipospadia isolada. A exposição materna a poluentes químicos e disruptores endócrinos pode ser um fator adicional, especialmente em fetos com uma predisposição genética, nos quais os fatores ambientais modulariam os genes candidatos predispondo ao desenvolvimento anormal da genitália externa masculina[61]. Embora a maioria dos pacientes apresente fertilidade e masculinização na puberdade, a função testicular deve ser avaliada para que sejam descartadas outras causas de DDS 46,XY que requeiram tratamento hormonal e aconselhamento genético, além do tratamento cirúrgico.

No sexo feminino

Agenesia de útero e vagina

Aspectos clínicos e diagnósticos

A agenesia de vagina pode ocorrer de uma forma isolada, mas geralmente está associada a malformações ou agenesia uterina. A incidência de anormalidades renais associadas também é comum. As pacientes apresentam cariótipo 46,XX, com função ovariana normal, e sua queixa principal é de amenorreia primária.

Alterações no gene *WNT4* identificadas em pacientes com síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser reforçam o papel desse gene no desenvolvimento e na manutenção do fenótipo feminino[62].

Tratamento

A ampliação do canal vaginal é realizada com o uso de moldes de acrílico na época do início da atividade sexual. Nos casos em que a dilatação não é possível, realiza-se a construção cirúrgica de uma neovagina[63].

Em ambos os sexos

DDS 46,XX associado a malformações

Anomalias dos genitais externos simulando virilização induzida por andrógenos foram descritas associadas a ânus imperfurado, malformações intestinais e urinárias e principalmente agenesia renal.

DDS 46,XY associado a malformações

A ambiguidade genital está associada a várias síndromes que apresentam malformações múltiplas, especialmente das vias urinárias e intestinais.

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz, causada pela deficiência da enzima 7-deidrocolesterol redutase, caracteriza-se pela presença de malformações congênitas múltiplas e ambiguidade da genitália externa[24].

Disforia de gênero

Disforia de gênero ou transexualismo é uma condição clínica na qual a identidade de gênero é contrária ao sexo biológico. Os pacientes têm convicção de pertencer ao sexo oposto e demonstram, consistentemente, desejo e necessidade de adequação do corpo ao sexo psíquico. Denomina-se transexual masculino (TM) o indivíduo 46,XY que se identifica com o gênero feminino e transexual feminino (TF) o indivíduo 46,XX que se identifica com o gênero masculino.

O transexualismo é mais frequente no sexo masculino e estima-se que a relação transexual masculino para transexual feminino seja de 3:1 a 4:1, com uma prevalência variando de 1:11.900 a 1:45.000 homens e no sexo feminino a prevalência é de 1:30.400 a 1:200.000 mulheres, sugerindo uma diferença sexual na vulnerabilidade ao transexualismo[64].

As primeiras manifestações do transtorno de identidade ocorrem muito precocemente na infância. Os pacientes não apresentam nenhuma alteração da genitália externa ou interna, bem como nenhuma alteração hormonal. O diagnóstico de transexualismo é realizado exclusivamente por meio de avaliação psicológica e psiquiátrica realizadas por profissionais especializados

A etiologia do transexualimo permanece desconhecida, embora alterações hormonais durante a vida intrauterina e fatores familiares antes e após o nascimento não possam ser descartados[65].

Tratamento

No processo transexualizador são empregados procedimentos terapêuticos que incluem psicoterapia, hormonioterapia e cirurgia de readequação sexual, com o objetivo de adequar o transexual ao gênero desejado.

O tratamento só deve ser iniciado após um cuidadoso estudo psiquiátrico e clínico do paciente. A terapêutica hormonal visa reduzir o nível hormonal endógeno e manter os níveis hormonais compatíveis com o gênero desejado, de forma a promover o surgimento de características sexuais secundárias do gênero desejado e amenizar as características sexuais secundárias do sexo biológico. Para serem submetidos à cirurgia, os pacientes devem ter de 21 a 75 anos, devem ter realizado hormonioterapia por pelo menos um ano e psicoterapia por pelo menos dois anos. Esse acompanhamento permite selecionar os pacientes que realmente estão preparados e devem ser submetidos ao tratamento cirúrgico.

O tratamento hormonal e o cirúrgico têm se mostrado satisfatórios, desde que o diagnóstico seja preciso e um acompanhamento psicológico seja realizado também no período pós-operatório[66].

A estrogenioterapia representa a base para o processo de feminização de pacientes TM. O tratamento estrogênico tem como objetivo promover desenvolvimento mamário, distribuição caracteristicamente feminina da gordura corporal e redução do padrão masculino de crescimento dos pelos faciais e corporais. Os níveis séricos de estradiol e testosterona devem ser mantidos no intervalo normal dos valores para mulheres na fase folicular do ciclo menstrual[66].

Os estrógenos mais frequentemente utilizados para esses fins são valerato de estradiol, estrógenos equinos conjugados ou etinilestradiol, e os *guidelines* recomendam doses até três vezes mais elevadas do que aquelas utilizadas para a terapia de reposição hormonal da mulher na menopausa[67]. Entretanto, doses elevadas de estrógeno estão associadas a aumento do risco de doenças cardiovasculares, episódios tromboembólicos, disfunção hepática e dislipidemia[68]. Casos de hiperprolactinemia e formação de prolactinomas também foram descritos em TM durante estrogenioterapia[69].

Pela experiência dos autores deste capítulo, este esquema terapêutico com doses mais elevadas de estrógenos é desnecessário para desenvolvimento das mamas e redução dos níveis de testosterona a níveis normais para o sexo feminino. A administração de medicação com ação antiandrogênica é indicada para redução do crescimento dos pelos ou queixas de persistência das ereções penianas, a despeito da otimização da terapia estrogênica. Nesses casos, o acetato de ciproterona é a droga de escolha, agindo através do bloqueio do receptor androgênico e da inibição da secreção gonadotrófica[66]. Efeitos adversos esperados com essa droga incluem ganho de peso e retenção hídrica moderada. Não há evidência que justifique a associação de outros progestágenos ao processo feminizante em TM.

O objetivo do tratamento hormonal de TF é induzir virilização, produzir padrão masculino de crescimento dos pelos faciais e corporais, promover o aumento da massa muscular e cessar os ciclos menstruais.

Para essa finalidade, utiliza-se a reposição hormonal com testosterona nas suas diversas apresentações: ésteres de testosterona intramuscular, undecanoato de testosterona intramuscular e testosterona em gel ou transdérmica. As formulações mais frequentemente prescritas no tratamento do TF são as injeções intramusculares de ésteres de testosterona. O intervalo de administração das doses varia conforme a resposta clínica, o nível hormonal atingido e os efeitos adversos observados. Os níveis séricos de testosterona total devem ser mantidos no intervalo normal de referência para o sexo masculino, evitando-se doses suprafisiológicas potencialmente associadas a efeitos adversos nesses pacientes. Os efeitos colaterais mais comumente observados nessa população são eritrocitose, hipertensão arterial, ganho de peso, alterações lipídicas, disfunções hepáticas, surgimento ou piora da acne, alterações psicológicas e comportamento agressivo[66].

Outros eventos indesejados incluem neoplasias estrógeno-dependentes como as de mama, útero, ovário e vagina. Embora raras, essas neoplasias devem ser lembradas em pacientes não operados visto que parte da testosterona administrada é convertida em estrógeno[70].

O efeito do tratamento hormonal em transexuais na saúde cardiovascular ainda não é totalmente conhecido, principalmente no que se refere à terapia de longo prazo[71].

Tumores gonadais e gônadas disgenéticas tópicas e ectópicas

Os pacientes portadores de disgenesia gonadal e presença de material do cromossomo Y na sua constituição apresentam incidência aumentada de tumores gonadais, especialmente gonadoblastoma e disgerminoma e o desenvolvimento desses tumores geralmente ocorre após a idade puberal.

O tumor gonadal mais frequente é o gonadoblastoma. Esse tumor é composto por ninhos de células germinativas intimamente mescladas a cordões de células sexuais, além de calcificações difusas ou focais. Os gonadoblastomas podem estar associados a outros tumores como disgerminomas (50%) e a outros elementos malignos de células germinativas (carcinomas embrionários, tumores

endodérmicos, coriocarcinomas e teratomas malignos). Os gonadoblastomas não apresentam comportamento metastático, porém os outros tumores de células germinativas têm esse potencial de malignidade. Os disgerminomas apresentam uma alta incidência de bilateralidade (15% dos casos). Os gonadoblastomas podem sintetizar estrógeno ou testosterona, provocar o desenvolvimento de ginecomastia ou determinar a virilização desses pacientes.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de tumores de células germinativas em pacientes com gônadas disgenéticas são: a presença e a expressão anormal do gene *TSPY* (*testis-specific protein on Y gene*), localizado na região Yp[72]; e a posição das gônadas na região inguinal e abdominal, condição frequente em pacientes com DDS 46,XY de diferentes etiologias. O risco de desenvolvimento de neoplasias de células germinativas difere entre as distintas etiologias de DDS 46,XY e a literatura tem demonstrado que a ocorrência dessas neoplasias em pacientes com síndrome de insensibilidade androgênica é menos frequente na forma completa (0,8%) do que na forma parcial (15%), e geralmente são identificadas após a puberdade[73].

O risco para o desenvolvimento tumoral é maior em tecidos gonadais imaturos e/ou pouco diferenciados e a presença de marcadores imuno-histoquímicos específicos pode sugerir um risco tumoral potencial[74]. A disponibilidade de técnicas que permitam a avaliação de risco potencial de desenvolvimento tumoral em testículos de pacientes com DDS 46,XY, sejam os submetidos a orquidopexia ou que possuem gônadas tópicas, associada à monitorização por exames de imagem, será de grande valia no acompanhamento dos pacientes.

Em pacientes com disgenesia gonadal completa, a gonadectomia bilateral é indicada pelo risco aumentado de desenvolvimento tumoral no tecido disgenético com presença do cromossomo Y.

Nos pacientes com disgenesia gonadal parcial e sexo social masculino, a impossibilidade de fixar o testículo no escroto constitui uma indicação de gonadectomia, visto o risco aumentado de desenvolvimento tumoral. A manutenção do tecido testicular exige acompanhamento com palpação e exame ultrassonográfico testicular periódicos, uma vez que o risco tumoral está presente mesmo para gônadas tópicas.

Tratamento dos pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual

Tratamento psicológico

O acompanhamento psicológico deve ser iniciado no momento do diagnóstico. Todo casal com um filho portador de genitália atípica deve ser avaliado e orientado por psicólogo treinado na área. A criança afetada deverá ser acompanhada do ponto de vista psicológico durante toda a sua vida, antes e após o tratamento cirúrgico, para melhor adaptação e compreensão do seu problema.

Nenhuma decisão de mudança do sexo social poderá ser tomada sem uma avaliação psicológica criteriosa da identidade sexual do paciente e de sua aceitação pela família. Portanto, os fatores determinantes da decisão do sexo social a ser atribuído ao paciente são: a identidade psicossexual do paciente e, no caso de crianças, o sexo com o qual a família o identifica.

Tratamento hormonal

Sexo social feminino

O tratamento hormonal visa ao desenvolvimento dos caracteres sexuais femininos e menstruação, simulando uma puberdade normal. Inicialmente introduzem-se baixas doses de estrógenos conjugados diariamente (0,07 a 0,15 mg/dia), entre os 10 e 11 anos de idade, o que dependerá da avaliação psicológica da paciente. Essa dose é mantida e bimensalmente há avaliação do desenvolvimento dos caracteres sexuais; caso o desenvolvimento da mama não seja satisfatório, a dose de estrógeno é dobrada.

Após o desenvolvimento completo das mamas, a dose de estrógeno conjugado administrada é de 0,625 a 1,25 mg/dia ou estradiol oral 1 a 2 mg/dia continuamente, e associa-se o progestágeno (acetato de medroxiprogesterona 5 a 10 mg/dia ou progesterona micronizada 200 a 300 mg/dia do primeiro ao 12º dia do mês) para induzir a menstruação. A utilização de estrógenos naturais transdérmicos associados à progesterona micronizada é considerada a melhor opção terapêutica de reposição hormonal feminina. Nas pacientes que não têm útero, apenas a reposição estrogênica é necessária.

Quando o diagnóstico é feito mais tardiamente e a paciente não apresenta retardo de crescimento, inicia-se a terapêutica com 0,625 mg de estrógenos conjugados por seis meses e em seguida associa-se a progesterona no mesmo esquema. Durante o tratamento de reposição hormonal, todas as pacientes devem ser acompanhadas anualmente com exame ginecológico de rotina, ultrassonografia de mamas e densitometria óssea.

Sexo social masculino

Quando o diagnóstico é realizado em idade pré-puberal, inicia-se a reposição de testosterona entre os 10 e 11 anos, o que dependerá da avaliação psicológica da criança, simulando a puberdade normal. A dose inicial mensal é de 25 a 50 mg de ésteres de testosterona, aplicados com seringa de insulina, já que as medicações comercialmente disponíveis que permitem um fracionamento de dose são apresentadas em 1 a 2 mL de veículo oleoso contendo 200 a 250 mg de ésteres de testosterona, o que torna difícil a aplicação de doses menores com seringa normal. O desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e a velocidade de crescimento são avaliados a cada três meses e a evolução da idade óssea, anualmente. Geralmente, dobra-se a dose a cada seis meses e a aplicação passa a ser a cada duas semanas após 1 a 2 anos de tratamento.

A dose de manutenção no paciente adulto depende da forma farmacêutica utilizada, a saber:

- Ésteres de testosterona de curta duração: 200 a 250 mg a cada duas semanas. Após a aplicação da medicação

observa-se uma grande elevação da testosterona sérica (1.500 a 2.800 ng/dL) que permanece por 24 a 48 horas, com decaimento progressivo atingindo níveis no limite inferior da normalidade (200 a 500 ng/dL) no 14º dia após a injeção.

- Undecanoato de testosterona de longa duração: 1.000 mg via intramuscular a cada três meses. É uma opção terapêutica mais fisiológica que não determina grande elevação da testosterona sérica, porém com custo elevado.
- Solução axilar de testosterona transdérmica: 60 mg/dia.
- Gel de testosterona transdérmico: 50 mg/dia. As formulações transdérmicas mimetizam o ritmo circadiano e são mais fisiológicas, porém com custo elevado.

Não utilizamos andrógenos por via oral em vista do seu baixo poder de virilização, da necessidade de altas doses diárias e da presença do radical metila no carbono 17 em algumas preparações, o qual está associado ao desenvolvimento de hepatopatias.

Não são observados efeitos colaterais com uso crônico de ésteres de testosterona de curta duração. Alguns pacientes, após as primeiras doses, apresentam edema de membros inferiores transitório. A incidência de ginecomastia discreta, transitória, é de quase 100% pela experiência destes autores, exceto nos pacientes com deficiência de 5-alfarredutase 2, porém todos os pacientes apresentaram regressão espontânea do quadro.

Tratamento cirúrgico

Esse tratamento deve ser realizado de preferência antes dos dois anos de idade, época em que a criança toma consciência dos seus genitais e do seu sexo social.

O tratamento cirúrgico visa corrigir os genitais externos e retirar as estruturas internas antagônicas ao sexo social. Porém, o tratamento cirúrgico indicado vai depender de vários fatores, incluindo basicamente o grau de desenvolvimento do falo, o desejo da família e o diagnóstico etiológico do paciente. Todos os aspectos são fundamentais, porém o grau de desenvolvimento do falo é decisivo na escolha do sexo social masculino. Atualmente, a cirurgia por via laparoscópica tem sido utilizada com a vantagem de permitir uma boa visualização dos genitais internos e das gônadas e não deixar cicatrizes[75].

Na intervenção cirúrgica para correção da ambiguidade genital no caso de sexo social feminino, realizam-se a clitoroplastia, mantendo-se a glande clitoriana que é implantada no períneo, e a abertura do seio urogenital, expondo o introito vaginal[76].

No sexo social masculino, a cirurgia é feita em pelo menos duas fases com um intervalo de seis meses entre cada uma delas. O tratamento cirúrgico é em geral bem-sucedido, tanto do ponto de vista estético quanto funcional, permitindo uma atividade sexual satisfatória para a maioria dos pacientes[77].

A infertilidade é muito frequente nos casos de DDS 46,XY. Atualmente, com o desenvolvimento das técnicas de fertilização *in vitro*, é possível a fertilização em alguns pacientes com DDS 46,XY. Nas pacientes com DDS 46,XX por hiperplasia adrenal congênita virilizante, a correção do hiperandrogenismo permite fertilidade normal.

Considerações finais

Embora o tratamento dos estados intersexuais exija uma infraestrutura laboratorial que permita um diagnóstico rápido e seguro e uma equipe multidisciplinar adequadamente preparada, o diagnóstico precoce de uma criança portadora de DDS pode ser feito no berçário, bastando para isso, na maioria das vezes, apenas um exame criterioso dos genitais externos do recém-nascido. O tratamento cirúrgico só deve ser realizado por profissionais treinados na plástica dos genitais externos. O seguimento em longo prazo desses pacientes pela equipe multidisciplinar é fundamental para a obtenção de uma bom resultado terapêutico e uma boa qualidade de vida[78].

Referências bibliográficas

1. Swain A, Lovell-Badge R. Mammalian sex determination: a molecular drama. Genes Dev. 1999;13(7):755-67.
2. Eggers S, Sinclair A. Mammalian sex determination-insights from humans and mice. Chromosome Res. 2012;20(1):215-38.
3. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. N Engl J Med. 2004;350(4):367-78.
4. Yao HH, Whoriskey W, Capel B. Desert hedgehog/Patched 1 signaling specifies fetal Leydig cell fate in testis organogenesis. Genes Dev. 2002;16(11):1433-40.
5. Grumbach M, Hughes IA, Conte FC. Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KM, eds. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2003. p. 842-1002.
6. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. J Pediatr Urol. 2006;2(3): 148-62.
7. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005;49(1):145-56.
8. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metabol. 2001;86(7):3061-9.
9. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(1):10-25.
10. Zhong Q1, Layman LC. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome – 45,X with or without mosaicism. Fertil Steril. 2012;98(4):775-9.
11. Farrugia MK, Sebire NJ, Achermann JC, Eisawi A, Duffy PG, Mushtaq I. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XYY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies. J Pediatr Urol., 2013;9(2):139-44.
12. Groth KA, Skakkebæk A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome – a clinical update. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):20-30.
13. Plotton I, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, Brosse A, Benchaib M, Lornage J, et al.; FERTIPRESERVE group. Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47,XXY Klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(3):961-7.
14. Berkovitz GD, Fechner PY, Zacur HW, Rock JA, Snyder HM 3rd, Migeon CJ, Perlman EJ. Clinical and pathologic spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis: its relevance to the understanding of sex differentiation. Medicine (Baltimore). 1991;70(6):375-83.
15. Marcantonio SM, Fechner PY, Migeon CJ, Perlman EJ, Berkovitz GD. Embryonic testicular regression sequence: a part of the clinical spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis. Am J Med Genet. 1994;49(1):1-5.
16. Ahmed SF, Bashamboo A, Lucas-Herald A, McElreavey K. Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD. Br Med Bull. 2013;106:67-89.
17. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): an update. J Clin Endocrinol Metab., 2014;99(5):1503-9.
18. Achermann JC, Domenice S, Bachega TA, Nishi MY, Mendonca BB. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(8):478-88.
19. Mendonca BB, Barbosa AS, Arnhold IJ, McElreavey K, Fellous M, Moreira-Filho CA. Gonadal agenesis in XX and XY sisters: evidence for the involvement of an autosomal gene. Am J Med Genet. 1994;52(1):39-43.
20. Josso N, Briard ML. Embryonic testicular regression syndrome: variable phenotypic expression in siblings. J Pediatr. 1980;97(2):200-4.

21. Jones HW, Ferguson-Smith MA, Heller RH. Pathologic and cytogenetic findings in true hermaphroditism: report of six cases and review of 23 cases from literature. Obstet Gynecol. 1965;25:435-74.
22. Latronico AC, Arnhold IJ. Inactivating mutations of the human luteinizing hormone receptor in both sexes. Semin Reprod Med. 2012;30(5):382-6.
23. Kossack N, Simoni M, Richter-Unruh A, Themmen AP, Gromoll J. Mutations in a novel, cryptic exon of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene cause male pseudohermaphroditism. PLoS Med. 2008;5(4):e88.
24. Opitz JM, Gilbert-Barness E, Ackerman J, Lowichik A. Cholesterol and development: the RSH ("Smith-Lemli-Opitz") syndrome and related conditions. Pediatr Pathol Mol Med. 2002;21(2):153-81.
25. Correa-Cerro LS, Porter FD. 3beta-hydroxysterol delta7-reductase and the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Mol Genet Metab. 2005;84(2):112-26.
26. Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet. 2008;16(5):535-41.
27. Prader A, Gurtner HP. The syndrome of male pseudohermaphroditism in congenital adrenocortical hyperplasia without overproduction of androgens (adrenal male pseudohermaphroditism). Helv Paediatr Acta. 1955;10(4):397-412.
28. Mendonca BB, Domenice S, Costa EMF, Arnhold IJP. Male Pseudohermaphroditism. Endotext 2008. Disponível em: http://www.endotext.com/Pediatrics/Pediatrics 11.
29. Martin RM, Lin CJ, Costa EM, de Oliveira ML, Carrilho A, Villar H, et al. P450c17 deficiency in Brazilian patients: biochemical diagnosis through progesterone levels confirmed by CYP17 genotyping. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5739-46.
30. Geller DH, Auchus RJ, Miller WL. P450c17 mutations R347H and R358Q selectively disrupt 17,20-lyase activity by disrupting interactions with P450 oxidoreductase and cytochrome b5. Mol Endocrinol. 1999;13(1):167-75.
31. George MM, New MI, Ten S, Sultan C, Bhangoo A. The clinical and molecular heterogeneity of 17betaHSD-3 enzyme deficiency. Horm Res Paediatr. 2010;74(4):229-40.
32. Werner R, Kulle A, Sommerfeld I, Riepe FG, Wudy S, Hartmann MF, et al. Testosterone synthesis in patients with 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. Sex Dev. 2012;6(4):161-8.
33. Fluck CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. Nat Genet. 2004;36(3):228-30.
34. Kok RC, Timmerman MA, Wolffenbuttel KP, Drop SL, de Jong FH. Isolated 17,20-lyase deficiency due to the cytochrome b5 mutation W27X. J Clin Endocrinol Metab., 2010;95(3):994-9.
35. Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Bouchard P, Fenichel P, et al. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5alpha-reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):296-307.
36. Costa EM, Domenice S, Sircili MH, Inacio M, Mendonca BB. DSD due to 5alpha-reductase 2 deficiency: from diagnosis to long term outcome. Semin Reprod Med. 2012;30(5):427-31.
37. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DSD). Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(2):173-87.
38. Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, Costa EM, Inácio M, Silva FA, et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(7):3241-50.
39. Josso N, di Clemente N, Gouedard L. Anti-Mullerian hormone and its receptors. Mol Cell Endocrinol. 2001;179(1-2):25-32.
40. Josso N, Picard JY, Rey R, di Clemente N. Testicular anti-Mullerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications. Pediatr Endocrinol Rev. 2006;3(4):347-58.
41. Main KM, Jensen RB, Asklund C, Høi-Hansen CE, Skakkebaek NE. Low birth weight and male reproductive function. Horm Res. 2006;65 Suppl 3:116-22.
42. Mendonca BB, Billerbeck AE, de Zegher F. Nongenetic male pseudohermaphroditism and reduced prenatal growth. N Engl J Med. 2001;345(15):1135.
43. Aarskog D. Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. N Engl J Med. 1979;300(2):75-8.
44. Driscoll SG, Taylor SH. Effects of prenatal maternal estrogen on the male urogenital system. Obstet Gyneco. 1980;56(5):537-42.
45. Aittomäki K, Lucena JLD, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. Cell. 1995;82(6):959-68.
46. de la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes. Am J Hum Genet. 1972;24(1):71-105.
47. de la Chapelle A, Koo GC, Wachtel SS. Recessive sex-determining genes in human XX male syndrome. Cell. 1978;15(3):837-42.
48. Cox JJ, Willatt L, Homfray T, Woods CG. A SOX9 duplication and familial 46,XX developmental testicular disorder. N Engl J Med. 2011;364(1):91-3.
49. Xiao B, Ji X, Xing Y, Chen YW, Tao J. A rare case of 46, XX SRY-negative male with approximately 74-kb duplication in a region upstream of SOX9. Eur J Med Genet. 2013;56(12):695-8.
50. Moalem S, Babul-Hirji R, Stavropolous DJ, Wherrett D, Bägli DJ, Thomas P, Chitayat D. XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo SOX3 gene duplication. Am J Med Genet A., 2012;158A(7):1759-64.
51. Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. Eur J Pediatr. 1994;153(1):2-10.
52. Maciel-Guerra AT, de Mello MP, Coeli FB, Ribeiro ML, Miranda ML, Marques-de-Faria AP, et al. XX maleness and XX true hermaphroditism in SRY-negative monozygotic twins: additional evidence for a common origin. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(2):339-43.
53. Domenice S, Corrêa RV, Costa EM, Nishi MY, Vilain E, Arnhold IJ, Mendonca BB. Mutations in the SRY, DAX1, SF1 and WNT4 genes in Brazilian sex-reversed patients. Braz J Med Biol Res. 2004;37(1):145-50.
54. Sircili MH, Denes FT, Costa EM, Machado MG, Inacio M, Silva RB, et al. Long-term followup of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development. J Urol. 2014;191(5 Suppl):1532-6.
55. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Primary generalized familial and sporadic glucocorticoid resistance (Chrousos syndrome) and hypersensitivity. Endocr Dev. 2013;24:67-85.
56. Mendonca BB, Leite MV, de Castro M, Kino T, Elias LL, Bachega TA, et al. Female pseudohermaphroditism caused by a novel homozygous missense mutation of the GR gene. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1805-9.
57. Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(12):4677-94.
58. Lin L, Ercan O, Raza J, Burren CP, Creighton SM, Auchus RJ, et al. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):982-90.
59. Thorup J, Nordenskjold A, Hutson JM. Genetic and environmental origins of hypospadias. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(3): 227-32.
60. Costa EMF, Correa RV, Melo KFS, Arnhold IJP, Mendonca BB. Male pseudohermaphroditism associated with low birthweight. In: Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society; International Pediatric Research Foundation; European Society for Paediatric Endocrinology; Australasian Paediatric Endocrine Group; Nihon Shōni Naibunpi Gakkai; Sociedad Latino Americana de Endocrinologia Pediatrica. 6th Joint Meeting European Society for Paediatric Endocrinology. Baltimore: Lippincott Willians & Wilkins for the International Pediatric Research Foundation; 2001. p. 57A.
61. Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, Schoenle EJ. A WNT4 mutation associated with Müllerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. 2004;351(8):792-8.
62. Costa EM, Mendonca BB, Inácio M, Arnhold IJ, Silva FA, Lodovici O. Management of ambiguous genitalia in pseudohermaphrodites: new perspectives on vaginal dilation. Fertil Steril. 1997;67(2):229-32.
63. Byne W, Bradley SJ, Coleman E, Eyler AE, Green R, Menvielle EJ, et al. Report of the American Psychiatric Association Task Force on Treatment of Gender Identity Disorder. Arch Sex Behav. 2012;41(4):759-96.
64. Michel A, Mormont C, Legros JJ. A psycho-endocrinological overview of transsexualism. Eur J Endocrinol. 2001;145(4):365-76.
65. Costa EM, Mendonca BB. Clinical management of transsexual subjects. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(2):188-96.
66. Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(8):3467-73.
67. van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. Clin Endocrinol (Oxf). 1997;47(3):337-42.
68. Cunha FS, Domenice S, Câmara VL, Sircili MH, Gooren LJ, Mendonça BB, Costa EM. Diagnosis of prolactinoma in two male-to-female transsexual subjects following high-dose cross-sex hormone therapy. Andrologia. 2015;47(6):680-4.
69. Mueller A, Gooren L. Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. Eur J Endocrinol. 2008;159(3):197-202.
70. Gooren LJ. Clinical practice. Care of transsexual persons. N Engl J Med. 2011;364(13):1251-7.
71. Lau Y, Chou P, Iezzoni J, Alonzo J, Kömüves L. Expression of a candidate gene for the gonadoblastoma locus in gonadoblastoma and testicular seminoma. Cytogenet Cell Genet. 2000;91(1-4):160-4.
72. Looijenga LH, Hersmus R, Oosterhuis JW, Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP. Tumor risk in disorders of sex development (DSD). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21(3):480-95.
73. Cools M, Wolffenbuttel KP, Drop SL, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Gonadal development and tumor formation at the crossroads of male and female sex determination. Sex Dev. 2011;5(4):167-80.
74. Dénes FT, Cocuzza MA, Schneider-Monteiro ED, Silva FA, Costa EM, Mendonca BB, Arap S. The laparoscopic management of intersex patients: the preferred approach. BJU Int. 2005;95(6):863-7.
75. Sircili MH, de Mendonca BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TA, Silva FA. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. Clinics. 2006;61(3):209-14.
76. Sircili MH, Silva FA, Costa EM, Brito VN, Arnhold IJ, Dénes FT, et al. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. J Urol. 2010;184(3):1122-7.
77. Cassia Amaral R, Inacio M, Brito VN, Bachega TA, Oliveira AA Jr, Domenice S, et al. Quality of life in a large cohort of adult Brazilian patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development from a single tertiary centre. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(2):274-9.

3 Distúrbios da Puberdade

Vinicius Nahime de Brito
Ana Claudia Latronico

SUMÁRIO

Introdução

A puberdade compreende o período de transição entre a infância e a vida adulta e é determinda pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários com aquisição da função reprodutiva, estirão de crescimento linear e modificações psicológicas[1]. Dois eventos fisiológicos independentes contribuem para o desenvolvimento puberal: a gonadarca, caracterizada pela maturação hipotálamo-hipófise-gonadal, e a adrenarca, definida como o aumento de androgênios suprarrenais. Os caracteres sexuais secundários incluem o desenvolvimento de mamas (telarca) no sexo feminino e o aumento do volume testicular no sexo masculino, resultantes da gonadarca, e o aparecimento de pelos púbicos em ambos os sexos, decorrente da adrenarca[1-3].

A puberdade ocorre em uma faixa etária amplamente variável e obedece a uma distribuição normal ou *gaussiana*, cujos limites foram definidos por estudos populacionais[2,3]. Os pontos extremos desta distribuição, correspondentes a ± 2 desvios-padrão (DP) em relação à idade média do início puberal, definem os estados patológicos: puberdade precoce e atrasada, respectivamente[4]. Considera-se que o início do processo puberal normal geralmente se dá entre os 8 e 13 anos nas meninas e entre os 9 e 14 anos nos meninos[5]. Logo, puberdade precoce pode ser definida como o aparecimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos no sexo feminino e antes dos 9 anos no sexo masculino[1,5]. A puberdade atrasada é a ausência dos caracteres sexuais secundários após os 13 anos nas meninas e os 14 anos nos meninos[4] (Figura 1).

O estadiamento puberal descrito por Marshall e Tanner para ambos os sexos é utilizado para caracterizar a progressão da puberdade (Quadros 1 e 2, Figura 2)[2,3]. Nos meninos, o aumento do volume testicular acima de 4 milímetros é o primeiro sinal de desenvolvimento puberal. Nas meninas, a primeira manifestação de puberdade é a

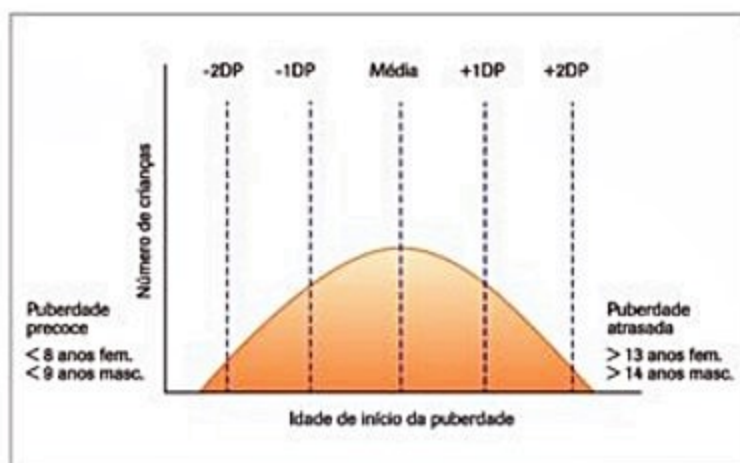



Figura 1. Distribuição etária do início da puberdade na população geral obedece uma distribuição normal ou gaussiana. Limites de idade para considerar a puberdade precoce ou atrasada.

Quadro 1. Estadiamento da puberdade feminina (critérios de Marshall e Tanner)
Desenvolvimento mamário (M)
M-1 – Pré-adolescente. Elevação apenas da papila.
M-2 – Estádio de broto mamário: há elevação da mama e da papila, formando um pequeno monte; há aumento da aréola.
M-3 – Aumento maior da mama e da aréola, sem separação dos contornos.
M-4 – Aumento da mama com projeção da aréola, formando um monte secundário em relação ao restante da mama.
M-5 – Estádio adulto. Projeção apenas da papila por conta da recessão da aréola para o contorno da mama.
Pelos púbicos (PP)
PP-1 – Pré-adolescente. Pelo sobre o púbis não é mais desenvolvido que o da parede abdominal. Há ausência de pelos púbicos.
PP-2 – Crescimento esparso de pelos longos, levemente pigmentados, lisos ou discretamente turvos, principalmente sobre os grandes lábios. Estádio difícil de visualizar em fotografias.
PP-3 – Pelos mais grossos, escuros e encaracolados que confluem sobre a junção do púbis.
PP-4 – O pelo tem a característica do adulto, porém ainda cobre área consideravelmente menor que na maioria dos adultos. Não há pelos sobre a raiz das coxas.
PP-5 – Pelos com características e quantidades iguais ao do adulto, formando um triângulo invertido do padrão feminino clássico. Os pelos também atingem a face interna das coxas, mas não a linha alba acima da base do triângulo invertido.

Quadro 2. Estadiamento da puberdade masculina (critérios de Marshall e Tanner)
Genitais (G)
G-1 – Pré-adolescente. Testículos, bolsa escrotal e pênis apresentam aspecto infantil.
G-2 – Os testículos aumentam de volume (volume > 4 mL ou maior diâmetro > 2,5 cm) e a pele escrotal muda de textura, tornando-se avermelhada.
G-3 – Ocorre crescimento do pênis, principalmente em comprimento, mas também em largura. Maior crescimento testicular (> 3,3 cm e < 4 cm) e da bolsa escrotal.
G-4 – Maior crescimento do pênis em comprimento e largura, com desenvolvimento da glande. Aumento do testículo (> 4,1 cm e < 4,9 cm) e da bolsa escrotal, que fica mais pigmentada.
G-5 – Genitália de forma e tamanho de adulto. Não ocorre aumento após este estádio. Comprimento testicular > 5 cm.
Pelos púbicos (PP)
PP-1 – Pré-adolescente. Pelo sobre o púbis não é mais desenvolvido que o da parede abdominal. Há ausência de pelos púbicos.
PP-2 – Crescimento esparso de pelos longos, levemente pigmentados, lisos ou discretamente turvos, principalmente na base do pênis. Estádio difícil de visualizar em fotografias.
PP-3 – Pelos mais grossos, escuros e encaracolados que confluem sobre a sínfise do púbis.
PP-4 – O pelo tem a característica do adulto, porém ainda cobre área consideravelmente menor que na maioria dos adultos. Não há pelos sobre a raiz das coxas.
PP-5 – Pelos com características e quantidades iguais aos do adulto, formando um triângulo invertido do padrão masculino clássico. Os pelos também atingem a face interna das coxas.

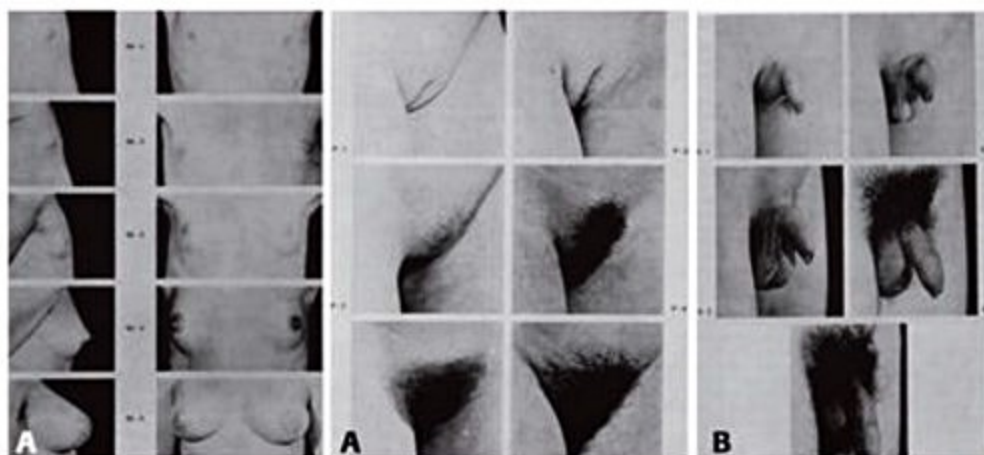



Figura 2. (A) Estadiamento puberal no sexo feminino (mamas e pelos púbicos) segundo os critérios de Marshall e Tanner. (B) Estadiamento puberal no sexo masculino (volume testicular e pelos púbicos) segundo os critérios de Marshall e Tanner.

telarca seguida da aceleração da velocidade de crescimento. A menarca, ou seja, a ocorrência da primeira menstruação, é o marcador tardio da puberdade feminina[5].

O evento hormonal que determina o início do processo puberal normal é o aumento da secreção pulsátil do hormônio hipotalâmico estimulador da secreção de gonadotrofinas (GnRH) na circulação porto-hipofisária, o qual atua na hipófise anterior, ligando-se ao seu receptor específico no gonadotrofo, estimulando a síntese e a secreção das gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), na circulação periférica[5]. No sexo feminino, a ação do LH no ovário estimula a produção de androgênios, os quais são aromatizados em estrogênios por ação do FSH, que, por sua vez, estimula a aromatase nas células da granulosa[5]. No sexo masculino, a ação do LH nas células de Leydig estimula a síntese e a secreção da testosterona. O FSH atua principalmente nas células de Sertoli, com ação primordial na espermatogênese.

A secreção de GnRH é coordenada por uma rede neuronal complexa, constituída de neurônios secretores de fatores estimulatórios (kisspeptina, glutamato, glicina, norepinefrina, dopamina, serotonina) e/ou inibitórios (opioides endógenos, ácido gama-aminobutírico, neuropeptídeo Y, peptídeo intestinal vasoativo, CRH, melatonina) e pela ativação recíproca de mecanismos de comunicação glia-neurônio[6]. Evidências em modelos animais e em seres humanos posicionam o complexo kisspeptina e seu receptor codificado pelo gene *KISS1R* (antigo *GPR54*) como regulador principal do início da puberdade[6]. Os neurônios produtores de kisspeptina no núcleo arqueado hipotalâmico e na área periventricular anteroventral do hipotálamo também sintetizam neuroquinina B e dinorfina que exercem efeitos tanto estimulatórios quanto inibitórios sobre a secreção de kisspeptina e são chamados neurônios KNDy[7]. Recentemente, o produto do gene *MKRN3* foi descrito como um potencial inibidor da secreção de GnRH[8]. Além dos fatores hormonais envolvidos no início do processo puberal, fatores metabólicos, nutricionais e genéticos também estão implicados, sugerindo que o mecanismo do início da puberdade humana é multifatorial[4].

Puberdade precoce

Considera-se puberdade precoce o aparecimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos no sexo feminino e antes dos 9 anos no sexo masculino[1,5]. A menarca antes dos 9 anos no sexo feminino pode servir como um critério adicional. No entanto, este limite de idade já foi objeto de extensa investigação[9]. Um estudo incluindo mais de 17 mil meninas sugeriu um ajuste na média de idade de início da puberdade nos Estados Unidos[10]. De acordo com esse estudo, baseado nos relatos das mães e em fotografias, o desenvolvimento mamário e/ou de pelos púbicos ocorreu em 27,3% das meninas afroamericanas e em 6,7% das caucasianas aos 7 anos de idade[10]. Os dados epidemiológicos atuais sugerem claramente uma tendência secular de início mais precoce da telarca, enquanto a idade de menarca reduziu discretamente na população norte-americana e europeia, indicando que o período de puberdade aumentou ao longo das décadas[9]. Uma revisão de 223 pacientes com precocidade sexual entre 7 e 8 anos em meninas brancas e entre 6 e 8 anos em meninas negras mostrou que 12% tinham uma forma de precocidade sexual não idiopática. Isso sugere que a ocorrência de caracteres sexuais nessa faixa etária não é necessariamente benigna e carece de investigação, acompanhamento e, muitas vezes, intervenção terapêutica[11].

Classificação

Denomina-se puberdade precoce central (PPC), também chamada puberdade precoce verdadeira ou dependente de gonadotrofinas, o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários decorrente da ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Em contrapartida, a puberdade precoce periférica (PPP), ou pseudopuberdade precoce, se deve a uma produção autônoma dos esteroides sexuais[1,5]. Além dessas duas formas distintas de precocidade sexual, as variantes do desenvolvimento puberal caracterizadas pelo aparecimento isolado e prematuro dos caracteres sexuais secundários (telarca precoce, pubarca precoce e sangramento vaginal pré-puberal precoce) podem ocorrer.

O diagnóstico diferencial entre PPC e PPP tem implicação direta na opção terapêutica e constitui o primeiro passo frente ao quadro clínico de precocidade sexual[5]. Do ponto de vista clínico, a PPC mimetiza o desenvolvimento puberal fisiológico, porém em idade cronológica inadequada. Nessa forma de precocidade sexual, os caracteres sexuais secundários são concordantes com o sexo do paciente (padrão isossexual). Em contrapartida, a PPP pode levar ao padrão isossexual ou heterossexual (feminização de meninos ou virilização de meninas). Em ambas as formas de puberdade precoce, iso ou heterossexual, as concentrações elevadas dos esteroides sexuais determinam aceleração da velocidade de crescimento e da maturação esquelética, culminando na fusão prematura das epífises ósseas e o comprometimento da estatura final[5].

Variantes do desenvolvimento puberal normal

Telarca precoce isolada

O termo telarca precoce isolada representa o aumento unilateral ou bilateral das mamas sem outros sinais de secreção estrogênica ou androgênica. Trata-se de uma condição clínica benigna, geralmente autolimitada, que ocorre desde o nascimento e antes dos 3 anos de idade e que pode regredir espontaneamente ou permanecer até o desenvolvimento puberal na idade normal[5]. As dosagens basais de gonadotrofinas e esteroides sexuais estão em valores pré-puberais[1]. A ultrassonografia pélvica pode ser útil na diferenciação entre puberdade precoce completa e telarca precoce[1]. A idade óssea, diferentemente das formas completas de precocidade sexual, geralmente não está avançada.

O seguimento ambulatorial de pacientes com telarca precoce isolada é necessário, uma vez que 14% das meninas com telarca precoce podem evoluir para um quadro de precocidade sexual completa[12]. O tratamento da telarca precoce isolada consiste na orientação dos pais e pacientes e na avaliação clínica periódica.

Pubarca precoce isolada

Consiste no aparecimento isolado dos pelos púbicos antes dos 8 anos nas meninas e dos 9 anos nos meninos. O termo adrenarca precoce é utilizado para definir a elevação precoce dos androgênios suprarrenais. Pode ser também observado o aparecimento de pelos axilares, aumento da velocidade de crescimento e discreto avanço da idade óssea, porém sem comprometimento da estatura final e da progressão da puberdade. Deve ser diferenciado do quadro de pubarca patológica decorrente da forma não clássica virilizante da hiperplasia suprarrenal congênita[5]. Uma maior incidência de hirsutismo e síndrome de ovários policísticos tem sido observada nessas pacientes na vida adulta[13]. Recentemente, a associação de pubarca precoce isolada e baixo peso ao nascimento, prematuridade, ganho de peso e obesidade também tem sido descrita[13].

Sangramento vaginal pré-puberal isolado

O sangramento vaginal isolado, acíclico, pode ocorrer na fase pré-puberal sem outros sinais puberais e sem anormalidades dos genitais. Tais episódios são mais frequentes no inverno. Nos casos não relacionados ao estímulo hormonal, não há evidência de ativação do eixo gonadotrófico, sendo que os valores de gonadotrofinas e estradiol se encontram na faixa pré-puberal, nem avanço de idade óssea[5]. A investigação clínica, incluindo história detalhada para afastar possíveis traumatismos ou manipulações, bem como exame da genitália externa são recomendados. Hemangiomas e verrugas intravaginais, incisões vaginais, vaginites, doença inflamatória pélvica, corpo estranho intravaginal, prolapso e carúncula de uretra e líquen escleroso também podem ser causa de sangramento vaginal em meninas pré-púberes[14]. As causas hormonais incluem ingestão de estrogênios exógenos, puberdade precoce, síndrome de McCune-Albright e tumores ovarianos. A ultrassonografia pélvica pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre causas hormonais ou não hormonais.

Puberdade precoce central (PPC)

Epidemiologia

A incidência estimada da PPC é de 1:5.000 a 1:10.000. A ocorrência de puberdade precoce é mais frequente no sexo feminino (3-23 F:1 M), principalmente a forma idiopática, caracterizada por ausência de lesões orgânicas no sistema nervoso central (SNC). Pode ser de ocorrência esporádica ou familial. Na presença de causas neurológicas, tais como tumores do SNC, defeitos do desenvolvimento cerebral e inflamações, a PPC é denominada orgânica. No sexo masculino, as anomalias neurológicas são responsáveis por 2/3 dos casos de puberdade precoce, e os tumores do SNC representam aproximadamente 50% dos casos. Esses dados indicam a necessidade de uma investigação neurológica detalhada nos pacientes portadores de precocidade sexual, especialmente do sexo masculino[1,5]. As principais causas de PPC são apresentadas no Quadro 3.

Causas genéticas de PPC

Mutações ativadoras nos genes que codificam a kisspeptina (*KISS1*) e seu receptor (*KISS1R*) foram identificadas em pacientes brasileiros com fenótipo de PPC[15,16]. Recentemente, mutações inativadoras no gene imprintado *MKRN3*, cujo papel é um potencial efeito inibitório na secreção de GnRH, foram identificadas por sequenciamento exômico em 5 de 15 famílias com casos

Quadro 3. Etiologia da puberdade precoce central (PPC)

Sem anormalidades do SNC
Idiopática
Genética
Mutação ativadora nos genes KISS1 e KISS1R
Mutação inativadora no gene MKRN3 (forma familial)
Secundária à exposição crônica prévia a esteroides sexuais
Tratamento tardio das formas de hiperplasia suprarrenal congênita
Após instituição do tratamento dos tumores secretores de esteroides sexuais, testotoxicose e síndrome de McCune-Albright
Meninas adotadas de países em desenvolvimento
Exposição prévia a drogas interferentes do sistema endócrino (DDT) – Desreguladores endócrinos
Com anormalidades do SNC
Hamartoma hipotalâmico
Tumores: astrocitoma, craniofaringioma, ependimoma, glioma ótico ou hipotalâmico, adenoma secretor de LH, pinealoma, neurofibroma, disgerminoma (não produtor de hCG).
Malformaçõs congênitas: cisto aracnoideo, cisto suprasselar, hidrocefalia, espinha bífida, displasia septo-ótica, mielomeningocele, malformação vascular, duplicação hipofisária.
Doenças adquiridas: infecções e processos inflamatórios do SNC (encefalite e meningite, granuloma de tuberculose e sarcoidose, abscessos, radiação, quimioterapia, trauma craniano, asfixia perinatal).

de PPC, sendo ambos os sexos afetados[8,17]. Todos os pacientes afetados herdaram a mutação do pai, compatível com o modo de herança de um gene que apresenta *imprinting* materno. Este achado representa um avanço importante na compreensão dos mecanismos genéticos do controle da puberdade.

Hamartoma hipotalâmico

Os hamartomas hipotalâmicos representam a causa orgânica mais comum de PPC[18]. O hamartoma hipotalâmico representa uma malformação congênita, não neoplásica, constituída por uma massa heterotópica de tecido hipotalâmico, localizada na base do cérebro, no assoalho do terceiro ventrículo, próximo ao túber *cinerium* ou dos corpos mamilares. Os hamartomas podem ser constituídos por neurônios secretores de GnRH ou de fatores de crescimento de fibroblastos (TGF) alfa.

Os hamartomas hipotalâmicos podem ser assintomáticos e, quando sintomáticos, a manifestação clínica de precocidade sexual ocorre em aproximadamente 80% dos casos e caracteriza-se por início prematuro dos caracteres sexuais secundários, geralmente antes dos 4 anos de idade cronológica[19]. Manifestações neurológicas podem estar associadas à puberdade precoce e a mais comum é a epilepsia gelástica, caracterizada por crises de riso imotivado. Outras manifestações neurológicas incluem: alterações cognitivas, crises focais até crises tônico-clônicas[19]. O diagnóstico dos hamartomas hipotalâmicos baseia-se nos achados obtidos na ressonância nuclear magnética do SNC (Figura 3).

Puberdade precoce central secundária

A exposição crônica aos esteroides sexuais resulta em aceleração do crescimento linear, da idade óssea e da maturação hipotalâmica[17]. O tratamento da doença primária pode ser seguida da ativação dos pulsos de GnRH, caracterizando a PPC secundária. Essa condição ocorre geralmente quando a idade óssea é de 10 a 13 anos. Os principais exemplos dessa condição são a PPC que se segue ao tratamento tardio da hiperplasia suprarrenal congênita virilizante, da puberdade precoce limitada ao sexo masculino (testotoxicose) e na síndrome de McCune-Albright[5,17].

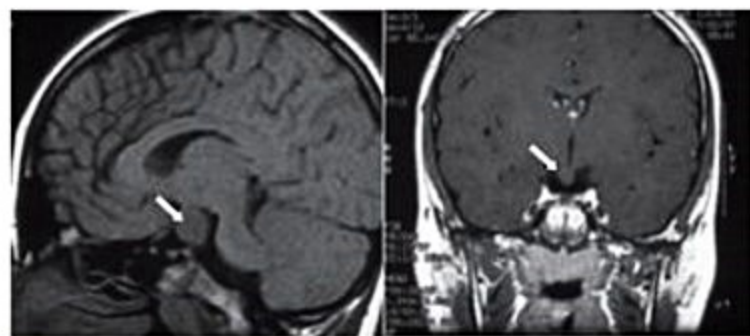



Figura 3. Ressonância magnética do SNC (cortes coronal e sagital), presença de massa isodensa homogênea e volumosa (18 mm) em paciente com PPC, compatível com o diagnóstico de hamartoma hipotalâmico.

Avaliação clínica

A história clínica cuidadosa pode inferir dados relevantes no diagnóstico diferencial. O tempo de aparecimento e o ritmo de evolução dos caracteres sexuais secundários, uso de medicamentos que contenham esteroides, relatos de traumas, infecções do SNC e história familiar são informações úteis[17].

O exame físico inclui a descrição dos caracteres sexuais secundários, incluindo a medida dos testículos nos meninos e o desenvolvimento mamário nas meninas, classificando-os de acordo com os critérios de Marshall e Tanner (estádios de 1 a 5) (ver Quadros 1 e 2, Figura 1)[2,3]. Os pelos púbicos devem ser avaliados em ambos os sexos e classificados de acordo com os critérios de Tanner (estádios 1 a 5)[2,3]. Os dados de peso e altura devem ser aferidos e avaliados, assim como a idade estatural, utilizando-se curvas de crescimento adequadas, o cálculo do DP da altura e do peso para a idade cronológica, por meio de tabelas apropriadas. Outros sinais físicos como presença de acne, oleosidade excessiva da pele e do cabelo, pelos axilares, odor corporal, desenvolvimento muscular e presença de massas abdominais e pélvicas devem ser avaliados. A presença de lesões cutâneas pode auxiliar no diagnóstico de condições específicas, como a síndrome de McCune-Albright ou neurofibromatose. Nos meninos, o aumento testicular bilateral sugere a presença de PPC[5,17].

Avaliação hormonal

O diagnóstico diferencial entre as formas de precocidade sexual baseia-se nas dosagens das gonadotrofinas em condição basal e após estímulo com GnRH exógeno. O teste de estímulo com GnRH exógeno é realizado pela administração de 100 mcg de GnRH, via endovenosa, com coletas de LH e FSH nos tempos 0, 15, 30, 45 e 60 minutos. O teste de estímulo com GnRH pode ser simplificado, utilizando-se apenas as dosagens em um ou dois tempos para avaliar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Com o advento de métodos laboratoriais que utilizam anticorpos monoclonais (imunofluorométrico, quimioluminescência e eletroquimioluminescência) de maior sensibilidade e especificidade, pode-se determinar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal com os valores basais de LH[20]. Para o método imunofluorométrico (IFMA), LH basal > 0,6 U/L para ambos os sexos é suficiente para estabelecer o diagnóstico de PPC, dispensando, nestes casos, o teste de estímulo com GnRH[20]. Valores de LH basal < 0,6 U/L indicam a necessidade do teste de estímulo com GnRH exógeno, sendo que um pico de LH > 9,6 U/L nos meninos e > 6,9 U/L nas meninas representa resposta puberal e consequente diagnóstico de PPC[20]. Estes valores de corte foram estabelecidos a partir de uma população de indivíduos brasileiros normais[20]. Utilizando o método de quimioluminescência, valores de LH basal > 0,2 UI/L e pico após estímulo com GnRH > 5 UI/L indicam ativação do eixo gonadotrófico[21]. É suge-

rido que cada método empregado nos diferentes serviços tenha seus valores de corte determinados.

Uma alternativa é a dosagem de LH após 30 a 120 minutos da primeira aplicação do análogo de GnRH de ação prolongada, que pode substituir o teste de estímulo clássico com GnRH[22]. Valores de LH 2 horas após acetato de leuprolida depot 3,75 mg > 10 U/L (IFMA) são indicativos de ativação do eixo gonadotrófico, sugerindo PPC. Tal princípio baseia-se no fato de que o análogo de GnRH depot contém partículas livres de ação rápida que apresentam efeito estimulatório inicial na secreção do LH[22].

Os valores de FSH, tanto em condição basal quanto após estímulo com GnRH, não são úteis para o diagnóstico diferencial das formas de precocidade sexual, exceto quando estão suprimidos, indicando puberdade precoce periférica[20]. A testosterona é um excelente marcador de precocidade sexual no sexo masculino, uma vez que valores pré-puberais deste hormônio excluem o diagnóstico de puberdade precoce isossexual nos meninos[5]. Ao contrário, no sexo feminino, concentrações baixas do estradiol não afastam o diagnóstico de puberdade precoce, já que um número significativo de meninas com precocidade sexual apresenta estradiol na faixa de valor pré-puberal[20]. Concentrações elevadas de estradiol na presença de concentrações baixas ou suprimidas de gonadotrofinas é fortemente sugestivo de PPP. A dosagem das concentrações da gonadotrofina coriônica humana (hCG) deve ser realizada com o objetivo de diagnosticar tumores gonadais e extragonadais produtores de hCG. Outras dosagens importantes incluem TSH, T4 livre e dos precursores dos androgênios suprarrenais. Um algoritmo para investigação laboratorial e diagnóstico diferencial das formas de precocidade sexual está apresentado na Figura 4.

Caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e 9 anos em meninos
Caráter progressivo: velocidade de crescimento ↑, idade óssea avançada (> 1 ano)

LH, FSH e E2/Testosterona basais

E2 normal ou ↑ / Testosterona ↑

LH basal puberal

LH basal pré-puberal

PPC

Teste do GnRH agudo ou com análogo de GnRH *depot*
Resposta puberal do LH

Pico de LH e FSH suprimidos ou pouco responsivos

RM de encéfalo

PP periférica

Normal

Alteração estrutural: hamartoma hipotalâmico, malformações, tumores, outras

Cintilografia óssea
Radiografia de esqueleto
Androgênios suprarrenais
Estudo molecular

PPC idiopática

PPC orgânica

Estudo molecular *MKRN3* (casos familiais)

Figura 4. Fluxograma de investigação laboratorial para o diagnóstico diferencial da puberdade precoce.
PPC: puberdade precoce central.

Imagens

A radiografia de punho e mão não dominante, em ambos os sexos, permite a avaliação da idade óssea por meio dos diferentes métodos disponíveis (Greulich e Pyle e método de Tanner-Whitehouse), sendo ferramenta obrigatória no diagnóstico e no seguimento da puberdade precoce[5,17]. Nos casos de precocidade sexual, independentemente da etiologia, a idade óssea mostra-se avançada em relação à idade cronológica, exceto na condição de hipotireoidismo primário associado à puberdade precoce.

No sexo feminino, a ultrassonografia pélvica permite a verificação das dimensões do útero e dos ovários e a detecção de cistos e processos neoplásicos nos ovários.

A avaliação anatômica do sistema nervoso central (SNC) após a confirmação laboratorial de PPC é indicada em todos os pacientes de ambos os sexos e é realizada preferencialmente pelo exame de ressonância magnética nuclear[17,23]. O estudo da RNM de 229 meninas com PPC revelou que 54 (23,5%) apresentavam anormalidades. Trinta e quatro apresentavam achados patológicos associados à PPC, sendo que 13 pacientes tinham idade acima de 6 anos. As anormalidades mais frequentes foram cisto aracnoide, hamartoma hipotalâmico, astrocitomas, malformação de Chiari, dentre outras. Curiosamente, achados incidentais, não associados à etiologia da PPC, foram encontrados em 20 (9,6%) pacientes desta casuística e incluíram: cisto de pineal, microadenoma hipofisário, cisto hipofisário, hiperplasia hipofisária, assimetria hipofisária, ausência de septo pelúcido, variações no espaço perivascular, lesões inespecíficas de substância branca, lesão talâmica hiperintensa e alterações ósseas (*clivus*) não relacionadas à PPC[23].

Tratamento da PPC

O diagnóstico etiológico da puberdade precoce é fundamental para definir a terapêutica. O tratamento da puberdade precoce tem objetivos amplos, que incluem aspectos clínicos e psicológicos, tais como: detectar e tratar lesões expansivas intracranianas, interromper a maturação sexual até a idade normal para o início da puberdade, regredir ou estabilizar os caracteres sexuais secundários, suprimir a aceleração da maturação esquelética, prevenir os problemas emocionais da criança, aliviar a ansiedade dos pais, reduzir o risco de abuso sexual e o início precoce da atividade sexual, prevenir gestações, preservar a fertilidade e diminuir o risco de câncer de mama associado à menarca precoce[5].

Os análogos do GnRH de ação prolongada constituem o tratamento clínico de escolha da PPC[1,5,17]. São análogos sintéticos do decapeptídeo natural GnRH com alterações químicas que envolvem os aminoácidos situados nas posições 6 e 10, resultando em maior potência e ação mais duradoura, pela maior afinidade e estabilidade de ligação ao seu receptor[5]. Vários análogos de GnRH estão disponíveis para o tratamento da puberdade precoce: acetato de leuprolida, goserelina, triptorelina e histrelina. O sítio de ação de tais agentes é hipofisário, o que leva a uma redução do número de receptores do GnRH na hipófise. Ocorre um estímulo inicial da síntese e secreção de gonadotrofinas, seguido pela supressão da produção de gonadotrofinas com consequente supressão da produção dos esteroides sexuais[22]. O resultado da administração crônica dos análogos de GnRH é avaliado clinicamente pela regressão ou estabilização dos caracteres sexuais secundários (mamas nas meninas e volume testicular nos meninos), normalização da velocidade de crescimento e redução do avanço da idade óssea[17]. É importante salientar que, durante o bloqueio da PPC, a pubarca pode apresentar progressão.

Os análogos de GnRH são disponíveis em apresentações para administração intramuscular, subcutânea ou implantes subdérmicos. Acetato de leuprolida na dose de 3,75 mg (via subcutânea ou intramuscular) a cada 28 dias, tem sido amplamente utilizado, com resultados satisfatórios[1,24]. Nos casos de controle clínico ou hormonal inadequados, a dose deve ser aumentada para 7,5 mg a cada 28 dias. Os análogos de GnRH de aplicação trimestral, com o triplo da dose dos análogos de uso mensal (acetato de leuprolida ou triptorelina 11,25 mg ou goserelina 10,8 mg) representam uma opção mais confortável para o paciente com PPC[25]. A comparação entre as dosagens mensais (3,75 mg ou 7,5 mg) e a trimestral (11,25 mg) demonstrou que os valores de LH foram significativamente mais elevados nos pacientes em uso da apresentação trimestral, porém nenhuma diferença foi observada nos parâmetros clínicos, e o estradiol foi igualmente suprimido em todas os pacientes[26]. Os efeitos colaterais dos análogos de GnRH de ação prolongada incluem: sangramento vaginal após a primeira dose, cefaleia, náuseas, sintomas vasomotores decorrentes do hipoestrogenismo em 2 a 5% das pacientes[17]. Reação alérgica local pode ser encontrada em 3 a 13% dos pacientes, caracterizada pela formação de abscessos estéreis no local de aplicação da injeção em ambos os sexos, e consequente falha da absorção do medicamento e da supressão hormonal desejada[1,5,18]. Nessas situações, o seu uso deve ser descontinuado e outro tratamento, como acetato de medroxiprogesterona ou ciproterona, pode ser instituído. De acordo com o consenso sobre uso de análogos de GnRH em crianças, o bloqueio puberal com esses agentes terapêuticos não apresenta efeito deletério sobre o ganho de peso e sobre a densidade mineral óssea[24].

A avaliação hormonal durante o tratamento da puberdade precoce com análogos de GnRH inclui as dosagens dos esteroides sexuais e das gonadotrofinas basais e após estímulo com GnRH de ação curta ou prolongada[22]. Durante o bloqueio puberal, os esteroides sexuais idealmente devem estar suprimidos[5,22]. Os valores basais de LH devem se encontrar na faixa pré-puberal e o padrão-ouro para monitoração é a dosagem do LH após estímulo com GnRH[22]. Recomenda-se a avaliação em condição basal, a cada 3 meses, e um teste de estímulo com GnRH exógeno a cada 6 meses. No teste de estímulo com GnRH de ação curta, o pico de LH < 2,3 U/L (método IFMA) é

indicativo de bom controle hormonal. Uma dosagem de LH obtida entre 40 minutos e 2 horas após a aplicação do análogo de GnRH depot é útil na avaliação da eficácia do tratamento e valores < 6,6 UI/L (IFMA) ou < 4,5 U/L (ICMA) são considerados adequados[22,26].

A idade óssea deve ser avaliada anualmente durante o tratamento. A idade cronológica de suspensão do tratamento deve ser considerada analisando conjuntamente a idade óssea, o perfil psicológico e o desejo do paciente e dos familiares. Os melhores resultados são obtidos com a suspensão do tratamento com análogos de GnRH aos 11 anos de idade cronológica e entre os 12 e 12,5 anos de idade óssea nas meninas e entre 13 e 13,5 anos nos meninos[5,24,27]. Nas meninas com puberdade precoce, um ganho na estatura final em relação à altura predita antes do tratamento é demonstrado, principalmente se o tratamento for iniciado antes dos 6 anos de idade cronológica[24]. Nas pacientes entre 6 e 8 anos, o benefício sobre o ganho estatural é heterogêneo. Algumas pacientes com puberdade acelerada podem se beneficiar do bloqueio puberal, embora o tratamento após os 8 anos para propósito de melhora da estatura adulta seja de pouca utilidade[28]. No sexo masculino, os resultados são menos positivos, porém confirmam o efeito benéfico do tratamento quando se compara o paciente tratado com os controles não tratados[27]. O método de previsão de estatura final Bayley-Pinneau, que considera o percentual de estatura atingido para uma determinada idade óssea, é o mais utilizado na prática clínica, porém superestima em até 13 cm a estatura final e, portanto, exige cautela ao informar a previsão de altura final. A aplicação das tabelas de Bayley-Pinneau para idade óssea média em vez daquelas para idade óssea acelerada resulta em uma previsão mais acurada da estatura final[1,27].

Estudos de composição corporal por densitometria de corpo inteiro demonstraram que pacientes com PPC tratados com análogos de GnRH apresentam um aumento da massa gorda total, que pode não refletir no aumento do índice de massa corporal[24]. É importante ressaltar que cerca de 40% das pacientes com PPC apresentam sobrepeso ou obesidade ao diagnóstico[29]. Assim, orientação dietética e atividade física são recomendados.

A densidade mineral óssea (DMO) é, muitas vezes, aumentada para a idade cronológica no momento do diagnóstico da puberdade precoce e diminui durante o tratamento com agonistas de GnRH ou permanece inalterada. Entretanto, no seguimento em longo prazo, a DMO se mantém dentro dos valores normais para o sexo feminino quando estas atingem a estatura final[24].

Uma completa reversibilidade da supressão do eixo gonadotrófico após interrupção da terapia com análogos de GnRH tem sido demonstrada. A menarca ocorre em tempo variável (6 a 18 meses) após a suspensão do tratamento, sendo mais precoce nas meninas que já haviam apresentado menarca pré-tratamento com análogos de GnRH[24].

Associação de hormônio do crescimento (GH)

A associação de GH pode ser útil em um subgrupo de crianças com PPC que apresentam baixa velocidade de crescimento durante o tratamento com análogos de GnRH (abaixo do percentil 25 para a idade cronológica ou < 4 cm/ano), com comprometimento da predição de altura final[1,5].

Puberdade precoce periférica (PPP)

Também denominada pseudopuberdade precoce ou puberdade precoce independente de gonadotrofinas, a PPP é o resultado da secreção autônoma de esteroides sexuais, independentemente da ativação do eixo gonadotrófico.

Etiologia

As principais causas de PPP são listadas no Quadro 4.

Tumores testiculares

Os tumores de células de Leydig representam 1 a 3% de todos os tumores testiculares. Eles são geralmente benignos, porém 10% deles podem apresentar comportamento maligno. Manifestam-se clinicamente com puberdade precoce e aumento unilateral do testículo, às vezes nodular. Uma única mutação ativadora do gene do receptor de LH, *Asp578His*, tem sido descrita em alguns pacientes com tumores de células de Leydig[30]. Concentrações elevadas de testosterona acompanhadas por valores pré-puberais ou suprimidos de gonadotrofinas confirmam o diagnóstico de PPP[5]. A ultrassonografia testicular é útil para detectar a presença de nodulação. A ressecção cirúrgica do tumor é o tratamento de escolha.

Cistos foliculares autônomos

Os cistos foliculares secretam estrogênios de forma transitória, causando desenvolvimento mamário ou até mesmo hemorragia vaginal por supressão. Cistos foliculares maiores podem apresentar rotação sobre o pedículo e infarto, levando a um quadro de abdome agudo, o que torna necessária uma intervenção cirúrgica. A natureza episódica e transitória pode dificultar a detecção de valores elevados de estradiol[5].

Tumores ovarianos

Os tumores ovarianos de células da granulosa ou produtores de androgênios são raros, entretanto têm importância reconhecida na idade pediátrica[1,5]. Dor abdominal é uma manifestação clínica frequente. O valor de estradiol pode ser muito elevado e seguido por níveis suprimidos de gonadotrofinas. A ultrassonografia pélvica geralmente permite o diagnóstico. Tumores ovarianos secretores de hCG apenas causam feminização quando existe secreção concomitante de estradiol[5].

Causas monogênicas de precocidade sexual

Do ponto de vista etiológico, ao contrário da PPC, diversas causas genéticas de PPP têm sido identificadas e estão resumidas no Quadro 4. As doenças genéticas e adquiridas das suprarrenais não serão discutidas neste capítulo.

Quadro 4. Etiologia da puberdade precoce periférica (PPP)
Uso exógeno de esteroides sexuais
Causas adquiridas e tumorais
Cistos ovarianos autônomos
Tumor testicular
Tumor ou hiperplasia de células de Leydig
Tumor ovariano
Tumor das células da granulosa e da teca
Tumores produtores de hCG: hepatoma, corioepitelioma gonadal ou extragonadal, teratoma.
Tumor suprarrenal
Causas genéticas
Testotoxicose
Mutações ativadoras no gene do receptor do LH (LHCGR)
Hiperplasia suprarrenal congênita
Mutações inativadoras nos genes CYP21, CYP11 e 3bHSD 2
Síndrome de McCune-Albright
Mutações ativadoras no gene da subunidade a da proteína Gsa (GNAS)
Mutações no gene da aromatase (CYP19)
Mutações no gene do receptor de glicocorticoides
Outras:
Hipotireoidismo primário
Puberdade precoce ACTH-dependente
Hipoplasia suprarrenal congênita
Mutação inativadora no NORB1 (antigo DAX1)

Puberdade precoce familial limitada ao sexo masculino (testotoxicose)

A puberdade precoce familial limitada ao sexo masculino é uma condição genética com herança autossômica dominante, causada por mutações ativadoras constitutivas do gene do receptor de LH humano (*LHR*)[31]. Casos esporádicos também podem ocorrer. A doença geralmente apresenta-se em torno de 2 a 4 anos de idade cronológica com os sinais de puberdade, virilização acelerada, velocidade de crescimento exacerbada e baixa estatura na idade adulta em virtude do fechamento precoce das epífises ósseas. Os pacientes apresentam valores elevados de testosterona, apesar das baixas concentrações de gonadotrofinas basais e resposta pré-puberal ou suprimida no teste de estímulo com GnRH exógeno. Estudos genéticos em meninos brasileiros com testotoxicose identificaram cinco diferentes mutações ativadoras no LHR, sendo três destas exclusivas da população brasileira: *Ala568Val, Leu457Arg, Leu368Pro*[5,32].

Síndrome de McCune-Albright

Trata-se de uma condição clínica heterogênea caracterizada por uma tríade clássica: puberdade precoce periférica isossexual de origem ovariana, displasia fibrosa poliostótica e manchas café-com-leite[33]. Além da tríade clássica, um grande número de manifestações atípicas ou incompletas tem sido descrito. A mutação ativadora do gene *GNAS* que codifica a subunidade alfa da proteína G estimulatória (Gsa), leva a uma atividade da adenilciclase constitutivamente ativada[33]. Esta mutação é do tipo *missense*, somática (pós-zigótica) e quase sempre caracterizada pela substituição de um resíduo arginina na posição 201 por histidina ou cisteína[31]. As mutações que ocorrem nas etapas precoces da embriogênese apresentam uma distribuição ampla nos diferentes tecidos, resultando no fenótipo mais severo, enquanto mutações mais tardias resultam em fenótipos mais brandos. A expressividade clínica é muito variável, visto que a mutação ocorre na forma de mosaico e, em muitas ocasiões, não se identifica a tríade clássica nem a mutação no *GNAS* no sangue periférico, podendo estar presente somente nos tecidos acometidos[33]. Outras síndromes de hiperfunção endócrina têm sido descritas associadas a mutações ativadoras do gene da proteína Gsa: adenomas hipofisários secretores de GH e/ou prolactina, hipertireoidismo, hipercortisolismo e osteomalácia hipofosfatêmica[5]. As glândulas endócrinas hiperativas na SMA têm em comum uma resposta ao sinal extracelular pela via do AMP cíclico. A SMA ocorre de modo esporádico e é mais comum no sexo feminino do que no sexo masculino.

A puberdade precoce independe do estímulo gonadotrófico, sendo diagnosticada nas meninas em idade precoce, geralmente antes dos 2 anos, podendo a menarca preceder o desenvolvimento mamário[5]. Cistos ovarianos são identificados na ultrassonografia, resultantes da hiperativação folicular. Em todos os casos, a hiperatividade gonadal autônoma é demonstrada pela elevada secreção dos esteroides sexuais com supressão da secreção de LH e de FSH, tanto em condição basal quanto após estímulo com GnRH exógeno.

A doença óssea da SMA resulta da produção local aumentada de adenilciclase com produção elevada de AMP cíclico[33]. Na radiografia de esqueleto, as lesões displásicas têm um aspecto tipicamente cístico, acometendo preferencialmente os ossos longos (Figura 5A). A cintilografia óssea geralmente mostra uma captação aumentada do traçador nas áreas afetadas (Figura 5B). Redução da dor óssea, porém sem controle do aparecimento de lesões, foi observada em alguns pacientes tratados com pamidronato[5,33].

Tratamento da PPP

Tratamento cirúrgico

Reservado para os casos de neoplasias previamente diagnosticadas cuja remoção cirúrgica resulta em regressão do processo puberal. Radioterapia e quimioterapia podem ser de utilizadas dependendo do tipo de tumor e da indicação clínica[5,34].

Tratamento clínico

São utilizados medicamentos que atuam bloqueando a ação dos esteroides sexuais nos seus receptores específicos ou na sua via de síntese, com base racional na fisiopatologia do distúrbio. As opções terapêuticas estão resumidas no Quadro 5 e incluem:

1) Agentes progestacionais: o mecanismo de ação da medroxiprogesterona inclui sua ação de supressão na liberação das gonadotrofinas, bem como efeito direto na esteroidogênese testicular por bloqueio de diversos passos enzimáticos (17-hidroxilase, 17-20-liase, 3-bHSDe 17-bOHD). A dose utilizada é de 10 a 50 mg, VO, diária ou 50 a 100 mg, IM, a cada 2 semanas, seguindo o ajuste das doses individualmente de acordo com a resposta clínico-laboratorial[5]. Os efeitos colaterais mais frequentes incluem: edema, cefaleia, ganho de peso, aparecimento de estrias violáceas e sinais de insuficiência suprarrenal. Os sinais de hipoadrenalismo merecem atenção especial, principalmente nas situações de estresse.

2) Agentes antiandrogênicos: nesta categoria incluem a espironolactona e o acetato de ciproterona. O acetato de ciproterona tem atividade antiandrogênica competindo com a testosterona pelo seu receptor nos tecidos periféricos e uma ação progestogênica na hipófise, suprimindo parcialmente a secreção de gonadotrofinas[35].

3) Cetoconazol: derivado imidazólico que inibe a enzima P450c17 que converte 17-hidroxiprogesterona em androstenediona[35]. É uma opção terapêutica para pacientes com testotoxicose.

4) Tamoxifeno: modulador seletivo do receptor de estrogênio, representa uma atrativa opção terapêutica da puberdade precoce da SMA, mostrando uma diminuição da frequência de episódios de sangramento vaginal, diminuição da velocidade de crescimento e desaceleração da maturação esquelética[34].

5) Inibidores da aromatase: os inibidores da aromatase bloqueiam a conversão periférica de androgênios a estrogênios. Mais recentemente, inibidores da aromatase mais potentes e seletivos, como o anastrozol e o letrozol, têm se mostrado promissores no tratamento da PPP em ambos os sexos[34]. A combinação de um antiandrogênico (ciproterona ou espironolactona) com um inibidor da aromatase é de interesse, porém de alto custo, e a adesão ao tratamento pode ser comprometida.

6) Análogos de GnRH: indicados em todos os casos de PPP com ativação secundária do eixo gonadotrófico, com comprovada resposta puberal das gonadotrofinas, principalmente do LH, ao estímulo com GnRH exógeno. O protocolo de administração é o mesmo da PPC[5].

Puberdade atrasada

Puberdade atrasada é definida pela ausência ou pelo desenvolvimento incompleto dos caracteres sexuais secundários em indivíduos com idade superior a 2 DP em relação à idade média do início da puberdade na popula-

A

B

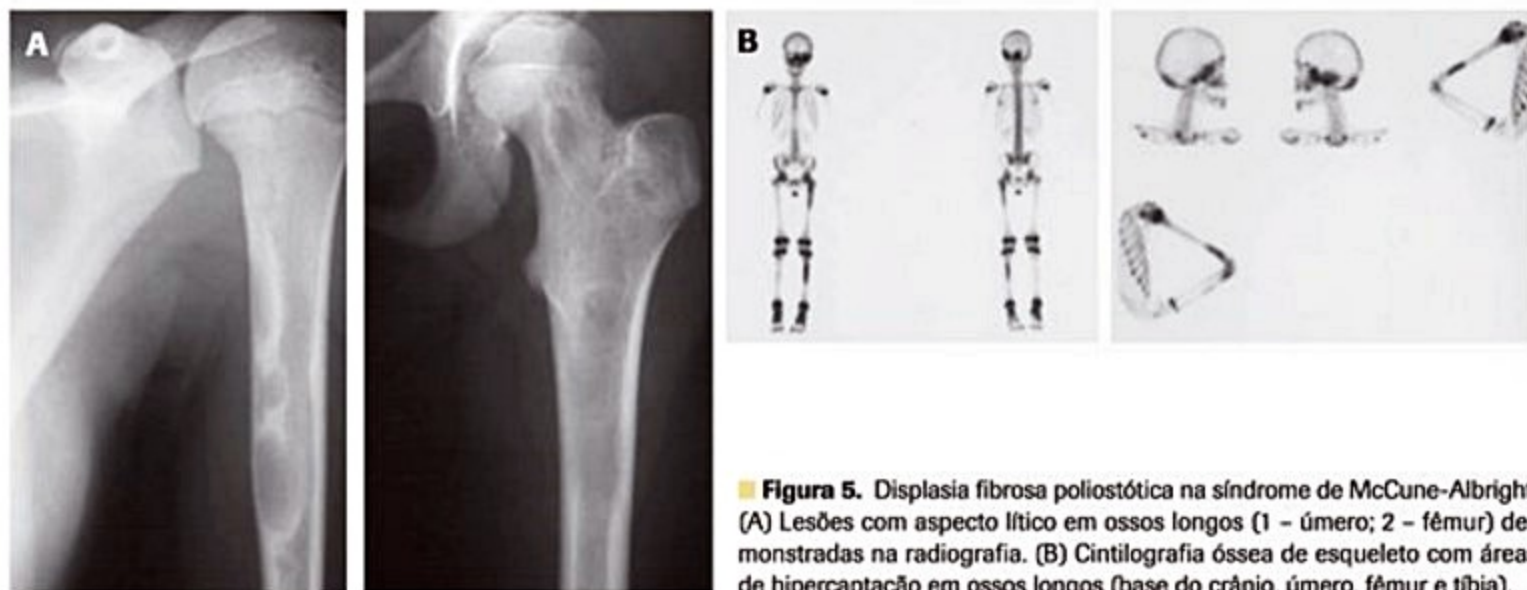



Figura 5. Displasia fibrosa poliostótica na síndrome de McCune-Albright. (A) Lesões com aspecto lítico em ossos longos (1 – úmero; 2 – fêmur) demonstradas na radiografia. (B) Cintilografia óssea de esqueleto com áreas de hipercaptação em ossos longos (base do crânio, úmero, fêmur e tíbia).

Quadro 5. Agentes terapêuticos para o tratamento da PPP

	Dose	Efeitos colaterais
Acetato de medroxiprogesterona	10 a 50 mg/dia VO 50 a 100 mg IM a cada 2 semanas	Edema, cefaleia, ganho de peso, aparecimento de estrias violáceas, sinais de insuficiência suprarrenal
Tamoxifeno	10 a 20 mg/dia	Hepatotoxicidade, mielotoxicidade
Derivados imidazólicos: cetoconazol	200 a 400 mg/dia	Hepatotoxicidade, hipoadrenalismo
Antiandrogênicos Acetato de ciproterona Espironolactona	 50 a 100 mg/m² 50 a 100 mg/dia	Ginecomastia no sexo masculino, efeitos gastrointestinais e hipoadrenalismo laboratorial
Inibidores da aromatase Anastrozol Letrozol	 1 a 6 mg/dia 2,5 mg/dia	Hepatotoxicidade, acne, irritabilidade

ção, ou seja, após 13 anos nas meninas e 14 anos nos meninos[36]. O retardo constitucional do crescimento e desenvolvimento (RCCD) é a forma mais comum de atraso puberal em ambos os sexos, mas este diagnóstico deve ser estabelecido somente quando outras causas forem excluídas[37]. O diagnóstico diferencial com hipogonadismo permanente é desafiador na prática clínica. O hipogonadismo é classificado em (a) hipogonadismo hipogonadotrófico (HH), caracterizado pela diminuição da síntese e secreção das gonadotrofinas, podendo ser isolado ou combinado com outras deficiências hormonais hipofisárias: (b) hipogonadismo hipergonadotrófico, definido pela disfunção gonadal primária com consequente aumento da secreção de GnRH e gonadotrofinas. O diagnóstico diferencial entre RCCD e HH é difícil, principalmente na avaliação inicial na fase pré-puberal, quando os pacientes com ambas as condições apresentam valores pré-puberais de gonadotrofinas, exigindo uma criteriosa avaliação clínica e laboratorial. No RCCD, os valores pré-púberes de gonadotrofinas são explicados porque ainda não houve a maturação do eixo gonadotrófico, enquanto no hipogonadismo hipogonadotrófico há deficiência na secreção ou ação do GnRH. As causas de puberdade atrasada são apresentadas no Quadro 6.

Retardo constitucional do crescimento e desenvolvimento (RCCD)

O RCCD é uma variação da normalidade e ocorre quando indivíduos saudáveis entram espontaneamente na puberdade após os 13 anos para as meninas e 14 anos para os meninos. É mais frequente nos meninos, com uma proporção de 10M:1F, e é a causa mais comum de puberdade atrasada em ambos os sexos[36]. Classicamente, os pacientes apresentam baixa estatura, atraso do desenvolvimento sexual, adrenarca tardia e estirão puberal tardio e atenuado. Esses adolescentes geralmente têm boa saúde e bom padrão nutricional, mas crescem lentamente desde a infância. O RCCD é resultado do atraso na reativação do pulso gerador de GnRH determinando uma deficiência funcional da secreção desse hormônio e, consequentemente, de LH e FSH para a idade cronológica. É frequente o relato de atraso puberal em outros membros da família (50 a 75%), sugerindo assim a influência de fatores genéticos.

A velocidade de crescimento antes do início da puberdade é reduzida para a idade cronológica e é causada pela diminuição transitória e funcional da secreção de GH. Em circunstâncias normais, a produção de GH aumenta de 2 a 4 vezes em paralelo ao estirão puberal. A deficiência dos esteroides sexuais causa uma aparente deficiência de GH e uma redução na secreção de IGF-1, que retornam ao normal com a evolução da puberdade. A adrenarca e a gonadarca também ocorrem tardiamente, indicando um atraso geral de maturação.

Nesses pacientes, a idade óssea se correlaciona melhor com a época do início do estádio puberal do que com a idade cronológica; em geral, ao atingirem a idade óssea de 12 a 14 anos para os meninos e 11 a 13 anos para as meninas, os primeiros caracteres sexuais secundários tornam-se evidentes. Ao contrário do que ocorre em alguns casos de HH, pacientes com RCCD não apresentam alte-

Quadro 6. Etiologia da puberdade atrasada
Retardo constitucional do crescimento e desenvolvimento **Hipogonadismo hipogonadotrófico**
1. Tumores do SNC
2. Malformações congênitas
3. Radioterapia
4. Processos inflamatórios
5. Traumas
6. Lesões vasculares
7. Deficiência isolada de gonadotrofinas (causas genéticas) • Síndrome de Kallmann – com hiposmia ou anosmia – sem anosmia • Mutações no gene dos receptores do GnRH, da procineticina (PROKR2), neuronicinia (TACR3) e seus respectivos ligantes • Hipoplasia suprarrenal congênita (mutação DAX-1) • Deficiência isolada de LH • Deficiência isolada de FSH • Deficiência do pró-hormônio convertase 1 (PC1)
8. Formas genéticas de deficiência hipofisária múltipla (PROP1, HESX1, LHX3, SOX3 e outros)
9. Miscelânea • Doença crônica: anemia falciforme, fibrose cística, aids, doença renal crônica, doenças gastrointestinais crônicas • Desnutrição • Anorexia nervosa, bulimia • Exercícios extenuantes • Amenorreia psicológica • Doenças endócrinas • Hipotireoidismo, diabete melito, doença de Cushing, hiperprolactinemia • Uso de drogas (canabis)
10. Outras condições • Anormalidades anatômicas • Síndrome de Prader-Willi • Síndrome de Lawrence-Moon • Síndrome de Bardet-Biedl • Síndrome ataxia-telangiectasia • Síndrome cérebro-hepatorrenal • Síndrome de Noonan
Hipogonadismo hipergonadotrófico
1. Síndrome de Turner
2. Síndrome de Klinefelter
3. Falência gonadal bilateral • Anorquia • Falência testicular primária • Falência ovariana primária • Radioterapia • Quimioterapia • Trauma e cirurgias • Infecções • Mutações inativadoras nos genes LHR e FSHR • Defeitos na biossíntese dos esteroides testiculares e ovarianos

rações do olfato (anosmia ou hiposmia), característica da síndrome de Kallman, e micropênis e criptorquidia nos meninos com RCCD não é comum[36].

Os valores dos esteroides sexuais e das gonadotrofinas estão baixos para a idade cronológica, no entanto, à medida que ocorre o avanço da maturação óssea, a secreção pulsátil das gonadotrofinas e as concentrações dos esteroides sexuais se elevam, refletindo a maturação espontânea do eixo gonadotrófico. O seguimento clínico é essencial para diagnóstico diferencial entre RCCD e HH, pois a evolução espontânea da puberdade até os 18 anos é o padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico. A baixa sensibilidade dos exames laboratoriais (tanto em condição basal quanto após estímulo com GnRH ou hCG) em estabelecer o diagnóstico diferencial entre RCCD e HH nas fases iniciais dificulta o aconselhamento sobre o prognóstico, gerando alto grau de ansiedade e podendo interferir na conduta terapêutica[36].

Algumas tentativas de melhorar o diagnóstico diferencial entre RCCD e HH são encontradas na literatura. Embora alguns estudos demonstrem que os valores de LH e FSH basais e após estímulo com GnRH de ação curta ou depot são mais baixos em pacientes com HH, o poder discriminatório é muito baixo. Foi demonstrado que a dosagem da subunidade alfa livre antes e após estímulo com 100 mcg de GnRH exógeno é útil no diagnóstico diferencial entre HH e o RCCD[35]. O teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG), por apresentar alto grau de homologia com o LH e estimular a produção testicular de testosterona via receptor de LH nas células de Leydig, é utilizado há muitos anos para avaliar a presença de tecido testicular funcionante e para investigar defeitos na biossíntese e ação de testosterona por meio de diferentes protocolos. Tal teste apresenta melhor sensibilidade para diferenciar HH do RCCD, visto que os valores de testosterona obtidos após o hCG seriam teoricamente mais elevados no RCCD. O uso combinado de estímulo com GnRH e hCG também foi proposto para melhorar a sensibilidade do diagnóstico diferencial. A dosagem basal de inibina B, uma glicoproteína produzida pelas células de Sertoli nos testículos e pelas células da granulosa nos ovários, tem sido avaliada para diagnóstico diferencial entre RCDD e HH. A inibina B eleva-se no início da puberdade, e alguns estudos demonstram alto valor preditivo no diagnóstico diferencial entre RCCD e HH[38]. A dosagem de prolactina é útil, pois hiperprolactinemia pode ser encontrada em tumores hipotalâmicos ou hipofisários que causam hipogonadismo hipogonadotrófico[37]. A combinação de dados clínicos e hormonais pode melhorar a probabilidade de diagnótico diferencial na fase inicial, porém somente a evolução da puberdade distingue com precisão essas duas entidades clínicas.

Tratamento e prognóstico

A conduta expectante é uma alternativa correta para pacientes com RCCD, no entanto, problemas de ordem social e psicológica exigem uma intervenção terapêutica. Nos meninos, inicia-se a terapêutica com 50 a 100 mg IM de ésteres de testosterona a cada 30 dias por 3 meses e observa-se se há progressão espontânea da puberdade com aumento testicular e elevação dos valores séricos de testosterona. Geralmente, esse esquema resulta em virilização, porém raramente a repetição do esquema se faz necessária. A indução da puberdade nos meninos é recomendada somente se a idade óssea for maior do que 12 anos, para evitar o risco de avanço da maturação óssea inadequada e, então, comprometer a estatura final. Nas meninas, estrogênios conjugados na dose de 0,15 a 0,3 mg,VO, diariamente por 3 a 6 meses são suficientes para o início do desenvolvimento mamário[1]. A falta de progressão espontânea da puberdade após a suspensão da terapêutica sugere diagnóstico de HH.

Em um subgrupo de pacientes com RCCD, a baixa estatura pode ser mais relevante do que o atraso puberal. No entanto, se não há deficiência de GH, o seu emprego apresenta efeito modesto na melhora da estatura adulta de pacientes com RCCD, não sendo recomendado o seu uso[37]. O emprego de inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol) tem sido sugerido com o propósito de aumentar a estatura final dos meninos com RCCD[37]. Os inibidores da aromatase inibem a conversão de androgênios em estrogênios e, uma vez que o fechamento das epífises ósseas é determinado pelos estrogênios, o uso de inibidores de aromatase pode prolongar o crescimento linear e melhorar a estatura adulta[37].

Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado

O hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI) caracteriza-se pela deficiência da secreção ou ação do GnRH hipotalâmico ou pela deficiência da secreção hipofisária de gonadotrofinas. A deficiência das gonadotrofinas pode ser isolada ou associada a outras deficiências hormonais hipofisárias (hipopituitarismo) e de origem genética ou adquirida. O HHI congênito é uma doença clinicamente e geneticamente heterogênea. Uma lista crescente de genes tem sido implicada na patogênese molecular do HHI. Tais genes codificam proteínas e neuropeptídios envolvidos na migração dos neurônios de GnRH, bem como na secreção e ação do GnRH. Apesar dos avanços na compreensão das bases genéticas do HHI, a etiologia da maioria dos casos (70%) permanece desconhecida. As principais causas genéticas do HHI estão resumidas no Quadro 7.

Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI) congênito

A deficiência congênita isolada de gonadotrofinas é uma condição rara, sendo subdividida de acordo com a presença ou ausência de alterações olfatórias. A associação do HHI com anosmia ou hiposmia é o resultado da migração inadequada dos neurônios produtores de GnRH e olfatórios, determinando, na maioria dos casos, a agenesia ou hipoplasia dos bulbos e tratos olfatórios.

Síndrome de Kallmann (SK)

Esta síndrome consiste na associação de HH isolado e alterações do olfato (anosmia ou hiposmia). A hiposmia ou anosmia decorre da hipoplasia ou aplasia dos bulbos olfatórios e o HH se origina por deficiência do GnRH em virtude de defeitos na migração dos neurônios olfatórios e secretores de GnRH durante o desenvolvimento fetal. A SK é a forma mais comum de HHI com incidência estimada em 1:10.000 homens e 1:50.000 mulheres. Tanto a SK quanto o HHI congênito normósmico podem ocorrer sob a forma familiar ou esporádica, e a herança nas formas familiais da SK pode ser autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X[39]. Mutações nos genes *KAL1, FGFR1, FGF8, PROK2/PROKR2, NELF, CHD7, HS6ST1, WDR11* e *SEMA3A* são associadas com defeitos da migração neuronal.

Causas adquiridas de HH

Anormalidades estruturais ou funcionais envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise causam HH, e a maioria dos casos é associada a deficiências hipofisárias múltiplas. Doenças neoplásicas, adenomas hipofisários, craniofaringiomas e doenças infiltrativas (sarcoidose, hipofisite linfocítica, histiocitose) causam HH. O HH de início tardio pode decorrer de doenças sistêmicas, uso de drogas, anormalidades funcionais ou forma idiopática. Hiperprolactinemia de origem fisiológica, farmacológica ou patológica representa causa importante de HH isolado.

Características clínicas e hormonais

O fenótipo dos pacientes com HH idiopático e SK é heterogêneo, variando de hipogonadismo completo a parcial. Depende também da época de início, se congênito ou adquirido, e da presença de condições associadas. O diagnóstico de HH congênito é feito geralmente durante a 2ª ou 3ª décadas de vida, quando o paciente apresenta atraso puberal, falta de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, amenorreia primária no sexo feminino, proporções eunucoides ou infertilidade. O HH pode ser suspeitado antes da puberdade nos meninos, na presença de micropênis ou criptorquidia, associados ou não a outras anomalias congênitas, como defeitos de linha média. Ao contrário, no sexo feminino, não há achados clínicos evidentes que possam direcionar para tal diagnóstico na fase pré-puberal. Quando a deficiência é limitada ao setor gonadotrófico, os pacientes geralmente possuem estatura normal ou elevada para a idade, ao contrário dos pacientes com RCCD. A idade óssea avança até a idade de início da puberdade e não progride em razão da falta dos esteroides sexuais.

A anosmia ou hiposmia está presente em todos os pacientes com SK, porém nem sempre é referida pelo paciente. Em nossa casuística, 25% dos pacientes afetados não referiam alterações do olfato, portanto, a avaliação objetiva do olfato por meio do teste olfatório específico se faz necessária para caracterizar a presença de alterações olfatórias nesses pacientes. A RNM de bulbos e sul-

Quadro 7. Causas genéticas de HHI congênito

Gene	Locus	Herança	Fenótipo
KAL1	Xp22.3	Ligada ao X	Síndrome de Kallmann
FGFR1	8p11.2	AD	Síndrome de Kallmann ou HHI normósmico
FGF8	10q25	AD	Síndrome de Kallmann ou HHI normósmico
NELF	9q34.3	AD?	Síndrome de Kallmann
PROK2 *PROKR2*	3p13 20p12.3	AD/AR	Síndrome de Kallmann ou HHI normósmic
NORB1 (DAX1)	Xp21.3	Ligada ao X	HHI normósmico e hipoplasia suprarrenal congênita; puberdade precoce independentemente de gonadotrofinas em meninos
LEP	7q31.3	AR	HHI normósmico e obesidade severa
LEPR	1p31	AR	HHI normósmico e obesidade severa
KISS1 *KISS1R*	1q32 19p13.3	AR	HHI normósmico
GNRH1	8p21-11.2	AR	HHI normósmico
GNRHR	4q13-3	AR	HHI normósmico
TAC3 *TAC3R*	12q13-12 4q25	AR	HHI normósmico HHI normósmico
CHD7	8q12.1-q12.2	AD	Síndrome de Kallmann ou HHI normósmico
SEMA3A	7p12.1	AD	Síndrome de Kallmann
WDR11	10q	AD	Síndrome de Kallmann ou HHI normósmico
HS6ST1	Xq26.2	Trato complexo	Síndrome de Kallmann ou HHI normósmico

AR: autossômica recessiva; AD: autossômica dominante; HHI: hipogonadismo hipogonadotrófico isolado.

cos olfatórios evidenciando anormalidades (aplasia ou hipoplasia) é fortemente sugestiva de SK, porém RNM normal não exclui o diagnóstico de SK, visto que 20% dos pacientes com SK podem ter RNM normal (Figura 6). Anormalidades renais podem ser encontradas em pacientes com SK com herança ligada ao X (gene *KAL1*)[39].

A avaliação hormonal revela valores de testosterona e estradiol abaixo do normal para adultos e valores baixos ou inapropriadamente normais de LH e FSH basais e após estímulo com GnRH, mesmo utilizando-se métodos de dosagem altamente sensíveis.

Hipogonadismo hipergonadotrófico

A insuficiência gonadal primária é caracterizada pela deficiência primária dos esteroides sexuais gonadais seguida por elevação das concentrações de gonadotrofinas. A síndrome de Turner é a causa mais comum de falência gonadal primária no sexo feminino, caracterizada por disfunção ovariana, graus variáveis de desenvolvimento puberal, baixa estatura e estigmas somáticos típicos[40]. O defeito genético é encontrado no cromossomo X, com perda parcial ou completa do cromossomo. A incidência desta entidade é de 1:2.500 meninas[40]. Cerca de 50% das meninas com síndrome de Turner apresentam cariótipo 45,X, enquanto as demais são mosaicos, com linhagens contendo alterações estruturais do cromossomo X. O diagnóstico de síndrome de Turner requer a presença de estigmas físicos característicos acompanhados de ausência completa ou parcial do segundo cromossomo sexual[40]. Uma vez que ocorre a inativação de um dos cromossomos X, as pacientes com síndrome de Turner são haploinsuficientes para genes que normalmente são expressos por ambos os cromossomos X. Um desses genes é o gene *SHOX*, localizado no cromossomo X, e sua haploinsuficiência pode contribuir para a baixa estatura e outras malformações esqueléticas encontradas na síndrome de Turner[40]. Os estigmas somáticos da síndrome de Turner podem ser heterogêneos. A avaliação de presença de material de cromossomo Y deve ser realizada em qualquer paciente com síndrome de Turner com sinais de virilização, ou quando um marcador cromossômico estiver presente. Pacientes com mosaicismo para uma linhagem que contenha o cromossomo Y são de risco para desenvolver gonadoblastoma e se beneficiam da gonadectomia[40]. A face pode apresentar micrognatia, epicanto, ptose e orelhas proeminentes. O pescoço é curto, alado e ocorre a implantação baixa dos cabelos. O tórax tem aspecto de escudo. As anormalidades esqueléticas são diversas, como cúbito valgo, encurtamento do quarto metacarpo e metatarso,

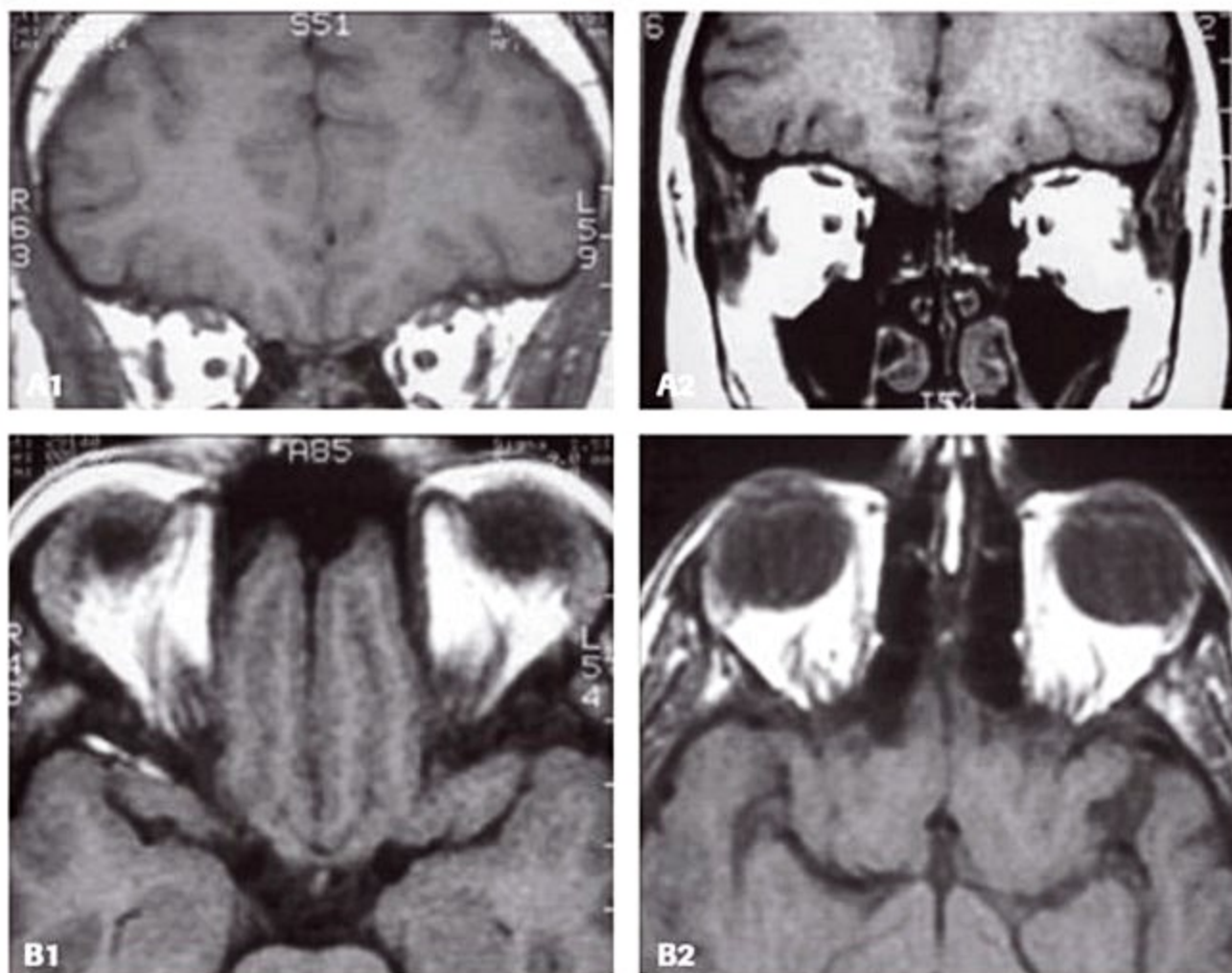



Figura 6. Ressonância magnética do rinencéfalo, cortes coronais mostrando bulbos olfatórios normais (A1) e ausência de bulbos olfatórios em um paciente com síndrome de Kallmann (A2) e planos sagitais, mostrando sulcos olfatórios normais (B1) e ausência de sulcos olfatórios em um paciente com SK (B2).

desvio medial da tíbia, osteoporose, palato arqueado, deformidade de Madelung e alteração da drenagem do ouvido médio, resultando em otites de repetição e prejuízo da audição. No sistema cardiovascular, coarctação da aorta e hipertensão arterial podem ser identificadas. Na pele, nevo, queloides e linfedema. Nos rins, anomalias de rotação, rim em ferradura, duplicação ou hidronefrose. Finalmente, o aumento da incidência das doenças autoimunes (incluindo tireoidite, artrite reumatoide e diabete melito) e dos distúrbios neuropsiquiátricos são encontrados na síndrome de Turner. Em virtude da falência ovariana primária, os valores de gonadotrofinas, com predomínio do FSH, são elevados desde os primeiros anos de vida. As gonadotrofinas são normais durante o período de quiescência do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e atingem valores bastante elevados por volta dos 11 a 12 anos de idade. Os ovários são disgenéticos, constituídos por tecido conjuntivo (estroma ovariano). As características sexuais da puberdade aparecem em graus variados em 20 a 30% das meninas. Menarca espontânea pode ocorrer em 15% das meninas com síndrome de Turner, com menstruações regulares em menos de 5% e gravidez em menos de 0,5%.

A síndrome de Klinefelter é a causa mais comum de insuficiência gonadal primária no sexo masculino, sendo caracterizada por uma anormalidade cromossômica numérica, com um número extra variável de cromossomo X. Apresenta uma incidência de 1:1.000 nascidos vivos. O genótipo é tipicamente 46,XXY, mas o mosaicismo genético pode ocorrer. Durante a infância, os pacientes com síndrome de Klinefelter podem apresentar atraso de linguagem, dificuldade de aprendizado ou problemas comportamentais. A alta estatura é típica da síndrome de Klinefelter e resulta de um incremento acentuado na velocidade de crescimento entre 5 e 8 anos de idade, com maior crescimento das pernas, mas é muito difícil diferenciá-los de meninos normais[41]. O diagnóstico de Klinefelter na infância é raro e somente cerca de 10% dos meninos com a síndrome têm o diagnóstico antes da puberdade. O diagnóstico é geralmente realizado na adolescência ou idade adulta. Na maioria dos casos, algum grau de desenvolvimento puberal ocorre, mas os testículos se tornam pequenos e fibróticos, a genitália externa não se desenvolve adequadamente e a presença de azoospermia e infertilidade é característica. A ginecomastia também é um sinal característico. Tipicamente, os pacientes apresentam, a partir da puberdade, hipogonadismo com valores elevados de gonadotrofinas, valores indetectáveis de inibina B e testosterona em valores pré puberais[40]. Além disso, podem ter comprometimento do desenvolvimento intelectual e alterações de comportamento; quanto maior o número de cromossomos X maior o grau de retardo mental e anormalidades do desenvolvimento genital[41].

Diagnóstico clínico e laboratorial

A etiologia do atraso puberal pode ser investigada com base na história clínica e no exame físico. Os dados referentes a crescimento linear, ganho de peso, atividade física e história familiar são essenciais. A capacidade olfatória e a presença de sintomas neurológicos também são relevantes. No exame físico, deve-se documentar altura, peso, envergadura, estatura sentada, presença de estigmas físicos, estádios do desenvolvimento segundo os critérios de Marshall e Tanner e alterações oftalmológicas. A avaliação laboratorial inicial deve incluir: hemograma completo, exames bioquímicos, LH, FSH, testosterona ou estradiol, TSH, prolactina, IGF-1 e idade óssea. A RNM do SNC é útil nos pacientes com HHI, podendo demonstrar malformações, lesões expansivas ou infiltrativas da região hipotálamo-hipofisária[39]. O cariótipo deve ser solicitado no hipogonadismo hipergonadotrófico. A indicação de estudo molecular dos genes candidatos deve ser baseada em dados clínicos e hormonais, segregação familiar e outros sinais e sintomas associados (HHI sindrômico). Um fluxograma de investigação etiológica da puberdade atrasada é apresentado na Figura 7.

Tratamento hormonal

O tratamento hormonal dos pacientes portadores de hipogonadismo consiste na reposição dos esteroides sexuais. Nos meninos, a reposição deve ser iniciada na idade cronológica de 12 a 13 anos e antes dos 14 anos de idade óssea, em razão do pico de maturação óssea. Os ésteres de testosterona (enantato ou cipionato) são preferencialmente utilizados, por via IM na dose inicial de 50 a 75 mg/mês durante 6 a 12 meses. Após esse período, a dose deve ser aumentada gradualmente até 100 a 150 mg a cada mês. A dose de manutenção para adultos é de 200 a 250 mg a cada 14 ou 21 dias ou 1.000 mg de undecanoato de testosterona a cada 3 meses. Se houver desejo de fertilidade, terapia de reposição com gonadotrofinas (hCG e FSH) é necessária[39]. No sexo feminino, se a paciente não iniciou desenvolvimento puberal, a reposição estrogênica deve ser iniciada em baixas doses (5 mc de etinilestradiol, 0,3 mg de estrogênios conjugados ou 0,5 mg de estradiol micronizado) para estimular o desenvolvimento mamário. Após 6 meses, pode-se iniciar a terapia cíclica adicionando progestagênio e aumentando gradualmente a dose de estrogênio[39]. A dose de reposição em adultas é de 0,625 a 1,25 mg de estrogênios conjugados diariamente, com ciclos de 10 dias de 5 a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona ou 200 mg de progesterona micronizada. Os esquemas de reposição dos esteroides sexuais na vida adulta em ambos os sexos são descritos na seção sobre hipopituitarismo.

Considerações finais

Considera-se puberdade precoce o aparecimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos no sexo feminino e antes dos 9 anos no sexo masculino. A puberdade precoce, de acordo com a etiologia, é classificada em central ou periférica. A história clínica e a investigação hormonal permitem o diagnóstico diferencial entre estas

duas formas, propiciando a instituição do tratamento apropriado.

O tratamento de escolha da PP central são os análogos de GnRH de ação prolongada. A forma periférica deve ser tratada com drogas que atuem na síntese ou ação dos esteroides sexuais. Puberdade atrasada é a ausência dos caracteres sexuais secundários após 13 anos nas meninas e 14 anos nos meninos, sendo o retardo constitucional do crescimento e desenvolvimento a forma mais comum de atraso puberal. Duas outras causas de atraso puberal são o hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipergonadotrófico. A investigação laboratorial permite identificar a etiologia da puberdade atrasada. O manejo clínico dessas condições é detalhado em cada situação.

Ausência ou parada do desenvolvimento puberal após 13 anos nas meninas e 14 anos nos meninos
LH, FSH normais ou baixos
LH, FSH elevados
Teste de GnRH
Cariótipo normal
Cariótipo 45,X; 46 XXY ou mosaicos
Resposta diminuída ou ausente
Resposta pré-puberal
Falência gonadal primária
Síndrome de Turner ou Klinefeiter
Hipogonadismo hipogonadotrófico
Indução de puberdade, com doses baixas de esteroides sexuais
Não evolução de puberdade após suspenção de medicação
Avanço espontâneo da puberdade
Estudo molecular de genes candidatos de acordo com o fenótipo
Retardo constitucional do crescimento e desenvolvimento

Figura 7. Fluxograma para investigação da puberdade atrasada.

Referências bibliográficas

1. Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008;358:2366-77.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44:291-303.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970;45:13-23.
4. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:2364-8.
5. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52:18-31.
6. Ojeda SR, Dubay C, Lomniczi A, Kaidar G, Matagne V, Sandau US et al. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. Mol Cell Endocrinol. 2010;324:3-11.
7. Navarro VM. Interactions between kisspeptins and neurokinin B. Adv Exp Med Biol. 2013;784:325-47.
8. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. N Engl J Med. 2013;368:2467-75.
9. Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. Horm Res Paediatr. 2012;77:137-45.
10. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics. 1997;99:505-12.
11. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? Pediatrics. 2003;111:47-51.
12. de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. J Pediatr. 2010;156:466-71.
13. Oberfield SE, Sopher AB, Gerken AT. Approach to the girl with early onset of pubic hair. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1610-22.
14. Striegel AM, Myers JB, Sorensen MD, Furness PD, Koyle MA. Vaginal discharge and bleeding in girls younger than 6 years. J Urol. 2006;176:2632-5.
15. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. N Engl J Med 2008;358:709-15.
16. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2276-80.
17. Macedo DBC, Mendonca BB, Latronico AC, Brito VN. Advances in the etiology, diagnosis and treatment of central precocious puberty. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58:10.
18. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Lo LS, Domenice S, Albano MC et al. Treatment of gonadotropin dependent precocious puberty due to hypothalamic hamartoma with gonadotropin releasing hormone agonist depot. Arch Dis Child. 1999;80:231-4.
19. Cukier P, Castro LH, Banaskiwitz N, Teles LR, Ferreira LR, Adda CC et al. The benign spectrum of hypothalamic hamartomas: infrequent epilepsy and normal cognition in patients presenting with central precocious puberty. Seizure. 2013;22:28-32.
20. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:3539-44.
21. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. J Pediatr. 1995;127:40-6.
22. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:4338-42.
23. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. PLoS One. 7:e29829.
24. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics. 2009;123:e752-62.
25. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N. Three--month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. Eur J Endocrinol. 2006;154:119-24.
26. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:1862-7.
27. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. Hum Reprod Update. 2004;10:135-47.
28. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2198-207.
29. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ et al. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin--dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2662-9.
30. d'Alva CB, Brito VN, Palhares HM, Carvalho FM, Arnhold IJ, Mendonca BB et al. A single somatic activating Asp578His mutation of the luteinizing hormone receptor causes Leydig cell tumour in boys with gonadotropin-independent precocious puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65:408-10.
31. Latronico AC, Abell AN, Arnhold IJ, Liu X, Lins TS, Brito VN et al. A unique constitutively activating mutation in third transmembrane helix of luteinizing hormone receptor causes sporadic male gonadotropin-independent precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:2435-40.
32. Latronico AC, Shinozaki H, Guerra G, Jr., Pereira MA, Lemos Marini SH, Baptista MT et al. Gonadotropin-independent precocious puberty due to luteinizing hormone receptor mutations in Brazilian boys: a novel constitutively activating mutation in the first transmembrane helix. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:4799-805.
33. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:12.
34. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. Horm Res. 200971(Suppl 1):64-7.
35. Almeida MQ, Brito VN, Lins TS, Guerra-Junior G, de Castro M, Antonini SR et al. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69:93-8.
36. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3056-67.
37. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. N Engl J Med. 2012;366:443-53.
38. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Dufresne S et al. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:5225-32.
39. Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:1781-8.
40. Gonzalez L, Witchel SF. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. Fertil Steril. 2012;98:780-6.
41. Brito VN, Berger K, Mendonca BB. Male hypogonadism: childhood diagnosis and future therapies. Pediatric Health. 2010;4(5):539-55.

Crescimento Normal e Baixa Estatura de Causa Hormonal ou Genética

4

Alexander Augusto de Lima Jorge
Alexsandra C. M. de Moura Ribeiro

SUMÁRIO

Introdução

O crescimento é um processo comum a todos os organismos multicelulares e essencial para formação de um indivíduo adulto saudável. Compreende a replicação e a diferenciação de células de diferentes tecidos em um processo dinâmico, heterogêneo e complexo, que envolve a interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais. O crescimento é um marcador sensível do estado de saúde da criança e transcorre de forma não linear, com períodos de maior e menor desenvolvimento, dentro de um padrão previsível e semelhante entre diferentes indivíduos (Figura 1).

O ritmo de crescimento é distinto e característico em cada faixa etária, desde a vida intrauterina até a fusão das cartilagens de crescimento. Durante o período pré-natal, observa-se uma velocidade de crescimento (VC) média de 1,2 a 1,5 cm/semana, variando conforme a idade gestacional. Ao final da gestação, a VC inicia um processo de desaceleração que persiste até o início da puberdade. No 1º e 2º ano de vida pós-natal, a criança cresce em média 25 e 15 cm/ano, respectivamente, desacelerando gradualmente ao longo dos anos subsequentes para valores de 4 a 6 cm/ano nos períodos que antecedem o início da puberdade. Durante a puberdade, observa-se uma aceleração da VC atingindo cerca de 12 cm/ano. Nas meninas, a aceleração do ritmo de crescimento acontece no início do desenvolvimento puberal; já nos meninos, o estirão ocorre no final do processo puberal.

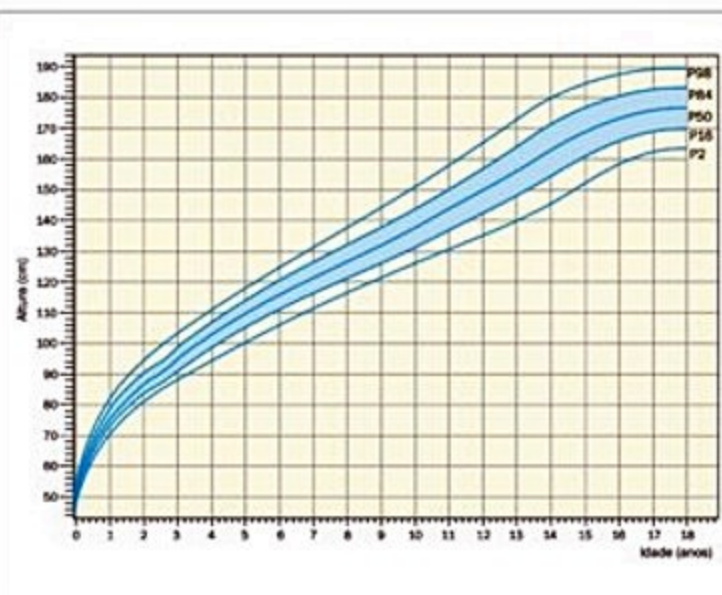



Figura 1. Exemplo de gráfico de altura em relação à idade das crianças.

Fisiologia do crescimento normal

O crescimento longitudinal depende diretamente do crescimento linear dos ossos, que acontece na cartilagem de crescimento durante a formação de osso endocondral. A ossificação endocondral ocorre nos ossos longos e corresponde a um processo complexo de formação óssea utilizando como base um molde de cartilagem. A ossificação endocondral se inicia com a formação de agrupamentos de células mesenquimais que dão origem aos condrócitos e pericondrócitos. Os condrócitos iniciam o processo de proliferação e produção de matriz cartilaginosa (rica em colágeno tipo II e proteoglicanos)[1]. A cartilagem de crescimento apresenta três regiões principais: zona de repouso, zona proliferativa e zona hipertrófica[1] (Figura 2). A zona de repouso é adjacente à epífise óssea e contém condrócitos com baixa taxa de replicação, que funcionam como um reservatório de condrócitos que darão origem à zona proliferativa. Na zona proliferativa, os condrócitos estão dispostos em colunas e, à medida que se distanciam da zona de repouso, iniciam o processo de hipertrofia. O processo de proliferação e hipertrofia dos condrócitos, juntamente com a secreção de matriz de cartilagem destes condrócitos, resultam em condrogênese e crescimento. Simultaneamente, a borda metafisária da cartilagem de crescimento é invadida por vasos sanguíneos e células precursoras dos osteoblastos que modelam a cartilagem recém-formada em osso. A sincronização do processo de condrogênese e ossificação da cartilagem é responsável pelo crescimento dos ossos. O desenvolvimento e a regulação da cartilagem de crescimento são controlados por um sistema de retroalimentação negativa principalmente mediado pelo hormônio *Indian hedgehog* (IHH) e pela proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHrp)[1]. Além destes, diversos hormônios agem de forma endócrina, parácrina e autócrina neste processo, com ênfase no papel do hormônio de crescimento (GH) e dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-1 e IGF-2).

Mineralização
Invasão vascular
Condrócitos terminais
Zona hipertrófica
Zona maturação
Zona proliferativa
Zona de reserva ou repouso

Figura 2. Organização da cartilagem de crescimento.

Regulação do crescimento durante o período pré-natal

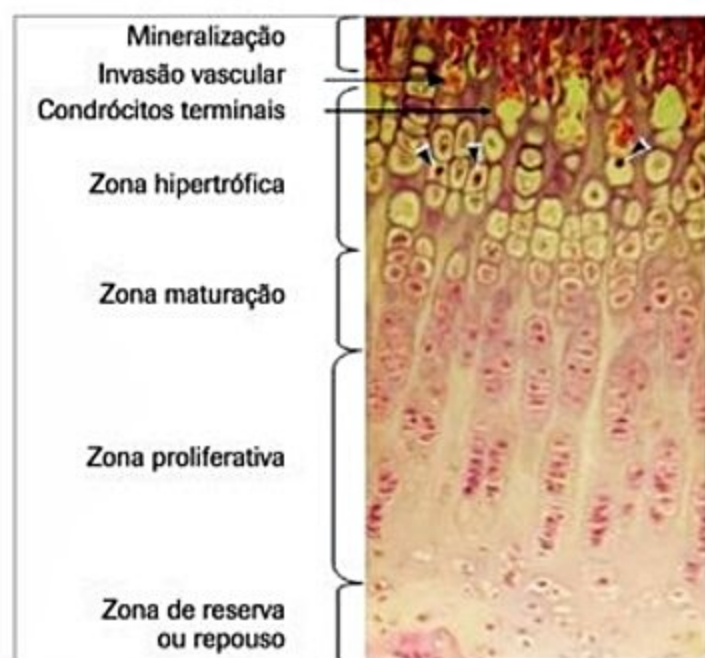
O crescimento pré-natal difere consideravelmente do crescimento pós-natal e resulta da complexa interação entre 3 sistemas distintos: mãe, placenta e feto. Basicamente, a nutrição materna e a passagem de nutrientes pela placenta desempenham papel fundamental no crescimento intrauterino. Receptores para GH estão presentes em vários tecidos fetais, incluindo cérebro, músculo, pulmão, sistema gastrointestinal e placenta. Entretanto, a concentração desses receptores no período pré-natal é baixa em relação ao período pós-natal e pode ser a explicação para o menor efeito do GH no crescimento linear fetal, sendo os IGF os maiores determinantes do crescimento fetal[2]. Os IGF são fatores de crescimento peptídicos que apresentam elevado grau de homologia estrutural com a insulina e têm atividade sobre o metabolismo intermediário, a proliferação, o crescimento e a diferenciação celular. O IGF-2 é produzido de forma constitutiva no início da gestação e age no receptor tipo 1 de IGF (IGF-1R), sendo importante para o crescimento na fase embrionária, que depende principalmente de fatores genéticos inerentes ao próprio embrião. Quando a gestação está mais avançada e a função placentária passa a ser determinante para o crescimento fetal, o IGF-1 assume o papel de principal regulador do crescimento. Os níveis de IGF-1 fetais são regulados pela transferência de nutrientes maternos para o feto através da placenta, principalmente glicose, e subsequente estímulo da secreção da insulina fetal.

Regulação do crescimento durante o período pós-natal

O crescimento pós-natal constitui um processo multifatorial que envolve diversos componentes genéticos e ambientais. O sistema GH/IGF-1 é o principal determinante e regulador do crescimento linear pós-natal.

Sistema GH/IGF-1

O GH é produzido na adeno-hipófise pelos somatotrofos, sob a regulação de dois principais peptídeos hipotalâmicos: o hormônio liberador de GH (GHRH) e a somatostatina (SST)[3] (Figura 3). O GHRH estimula a produção de GH que é estocado em grânulos secretores nos somatotrofos. A secreção do GH é inibida pela SST secretada de forma episódica. A diminuição do tônus somatostinérgico determina a liberação pulsátil do GH pela hipófise. O GH é secretado predominantemente na sua forma constituída por uma cadeia única de 198 aminoácidos com duas pontes dissulfídricas internas, o que lhe confere peso molecular de 22 kDa, correspondendo a aproximadamente 75% do GH circulante. Uma molécu-

la menor de 20 kDa, resultado de *splicing* alternativo, corresponde a 5 a 10% do GH circulante[4]. O GH atua por meio de um receptor de membrana pertencente à superfamília dos receptores de citocinas. A atividade tirosinaquinase do receptor de GH (GHR) é conferida por sua ligação intracitoplasmática à proteína *janus kinase 2* (JAK2). O GH se liga a seu receptor dimerizado e inicia a sinalização pela ativação das JAK2, levando à autofosforilação do receptor e recrutamento das proteínas citoplasmáticas *signal transducers and activators of transcription 5a* e *5b* (STAT5a e STAT5b). Uma vez fosforilada, a STAT5b é dimerizada e levada ao núcleo, onde promove a transcrição de diversas proteínas, mediando as ações do GH sobre o crescimento, como a síntese de IGF-1, da proteína ligadora da IGFs tipo 3 (IGFBP-3) e da subunidade ácido-lábil (ALS)[3]. Além da via de sinalização JAK/STAT, a ligação do GH ao GHR também ativa outras vias de sinalização, como a via MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) e a via IRS-1/PI3K (*insulin receptor substrate-1/ phosphatidylinositol-3-kinase*), pelas quais o GH promove suas ações de proliferação celular e os efeitos antagônicos ao metabolismo de insulina[3].

As ações do GH promotoras do crescimento são, em sua maioria, mediadas pela ação do IGF-1. O fígado é o principal órgão responsável pela síntese do IGF-1 encontrado na circulação sanguínea. A produção local de IGF-1 também ocorre em diversos tecidos, mediando a suas ações autócrina e parácrina. O IGF-1 presente na circulação e no fluido extracelular encontra-se ligado a uma família de proteínas transportadoras de alta afinidade, as IGFBP (*IGF-binding proteins*). Atualmente, estão bem caracterizadas, do ponto de vista molecular e bioquímico, 6 IGFBP que regulam a disponibilidade das IGF para seus sítios de ação no receptor IGF-1R, além de terem funções independentes das IGF. No soro, 70 a 80% do IGF-1 encontra-se na forma de um complexo ternário com a IGFBP-3 e a ALS, aproximadamente 20% encontram-se ligados a outras IGFBPs e menos de 5% são encontrados na forma livre. O IGF-1 presente no complexo ternário (IGF-1/IGFBP-3/ALS) é incapaz de passar para o compartimento extravascular e, assim, exercer a sua ação nos tecidos-alvo, o que prolonga a meia-vida do IGF-1 e modula a sua atividade biológica[5].

Os IGF exercem suas ações pela interação com 2 tipos de receptores denominados IGFR tipo 1 e 2 (IGF-1R e IGF-2R). A grande maioria das ações conhecidas do IGF-1 e IGF-2 são mediadas via IGF-1R. O IGF-1R apresenta estrutura semelhante ao receptor da insulina (IR), sendo membro da família dos receptores de membrana com atividade tirosinaquinase. Ao se ligar ao IGF-1R, o IGF-1 estimula a cascata de sinalização MAPK, promovendo atividade proliferativa. A ativação do IGF-1R também estimula a cascata de sinalização via PI3K, que promove síntese de glicogênio e captação de glicose via GLUT4, efeitos metabólicos semelhantes aos promovidos pela insulina.

Hipotálamo
GHRH
SS
Hipófise
GH
Fígado
IGF-1
IGF-1
Complexo ternário
(IGF-1 + IGFBP-3 + ALS)
Cartilagem de crescimento

Figura 3. Representação esquemática do eixo GH/IGF-1.

Baixa estatura

Definição e critérios para investigação da baixa estatura

Por definição, uma criança apresenta baixa estatura quando sua altura for inferior ao percentil 2,5 da população de referência ou quando apresenta escore de desvio-padrão da altura para idade e sexo (Z da altura) menor que -2. Crianças que possuem altura dentro da faixa de normalidade, mas que apresentam desaceleração do crescimento e/ou altura incompatível com a sua altura familiar, também devem ser avaliadas. A altura familiar é avaliada pela altura-alvo (AA), cálculo matemático que expressa o potencial genético da criança, determinado pela média aritmética da altura dos pais somando 6,5 cm quando se trata de AA de menino e subtraindo 6,5 cm quando for AA de menina. Durante o crescimento, 90% das crianças apresentam Z da altura variando entre ± 1,5 DP em relação ao Z da altura-alvo (AA).

Causas de baixa estatura

Os distúrbios do crescimento estão associados a doenças (Quadro 1) que acometem diversos sistemas e comprometem o crescimento de maneira distinta. Apesar da complexidade, muitos dos diagnósticos podem ser identificados por anamnese e exame físico.

Investigação clínica e laboratorial da baixa estatura

Avaliação clínica

A avaliação clínica dos distúrbios do crescimento inicia-se por uma anamnese minuciosa (Quadro 2), seguida por exame físico completo, voltado para a identi-

Quadro 1. Diagnóstico diferencial da baixa estatura

Baixa estatura primária
Anormalidades esqueléticas
Cromossômicas (síndrome de Turner, síndrome de Down)
Gênicas (acondroplasia, hipocondroplasia, síndrome de Leri-Weill)

Baixa estatura secundária
Desnutrição
Nanismo psicossocial
Doenças crônicas
- Renais (insuficiência renal, acidose tubular, síndrome nefrótica)
- Gastrointestinais (doença celíaca, insuficiência hepática, doenças inflamatórias)
- Hematológicas (anemias)
- Cardíacas
- Respiratórias
- Endócrinas (hipotireoidismo, defeitos no eixo GH/IGF-1, hipercortisolismo, pseudo-hipoparatireoidismo e raquitismo)

Medicamentoso (glicocorticoides)

Baixa estatura por mecanismo não definido
Retardo do crescimento intrauterino
Baixa estatura familiar
Baixa estatura idiopática
Atraso constitucional do crescimento e desenvolvimento
Baixa estatura de causa genética

Quadro 2. Características principais da anamnese voltada para investigação das alterações no crescimento
História do paciente do pré-natal até o momento, enfatizando a idade de início do déficit de crescimento e eventos relacionados
Condição de gestação, nascimento e parto (peso, comprimento e Apgar ao nascimento)
Desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM)
Hábitos alimentares
Antecedentes familiares (p.ex., altura e idade do desenvolvimento puberal dos familiares). Avaliar consanguinidade. Em casos familiares de baixa estatura, fazer heredograma.
Investigação sobre os diversos aparelhos (ISDA) dirigida para o diagnóstico diferencial da síndrome de baixa estatura

ficação de causas de alterações do crescimento, incluindo uma adequada avaliação antropométrica. A descrição detalhada de cada etapa do crescimento da criança, associando-a com eventos médicos adversos (medicação, internação, doenças etc.), é importante na identificação da etiologia da baixa estatura. A caracterização detalhada da gestação, das condições de nascimento e do parto auxilia na identificação de estados de retardo de crescimento intrauterino, traumatismos durante o parto e síndromes dismórficas que podem estar envolvidos na gênese da deficiência de crescimento. De igual importância é o questionário de investigação sobre os diversos aparelhos (ISDA) e sobre os antecedentes pessoais, dando principal enfoque para a presença de quadros neurológicos [alterações no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM)], uso de medicações que possam interferir no crescimento (glicocorticoides), doenças cardíacas, doenças malabsortivas, doenças renais e doenças respiratórias. Na avaliação da altura e do crescimento da criança, deve-se levar em conta os padrões familiares com a determinação da altura-alvo.

O exame físico compreendende medidas antropométricas, exame físico geral e dos diversos aparelhos, além da procura de estigmas e sinais clínicos associados às principais síndromes dismórficas mais frequentemente associadas à baixa estatura. No lactente, as medidas mais úteis são o perímetro cefálico, o comprimento e o peso, as quais são complementadas pela verificação do estado nutricional, do tamanho ou persistência das fontanelas e da dentição. Nas crianças maiores, as medidas de altura e peso devem ser complementadas pela avaliação das proporções corpóreas (envergadura e medida da altura sentada) e avaliação do desenvolvimento puberal.

Altura e velocidade de crescimento

Uma adequada avaliação do crescimento começa pela aferição da altura de forma acurada e reprodutível. Em crianças com menos de 2 anos de idade, as medidas são feitas na posição deitada sobre uma superfície rígida, estendendo as pernas e deixando a criança alinhada. Utilizando um antropômetro, realiza-se a medida da criança encostando a borda fixa na cabeça da criança e a borda móvel nos pés, que devem estar perpendiculares à régua[6]. Quando a criança já tem 2 anos de idade e pode ser medida em pé, deve-se medi-la encostada no estadiômetro apropriado, com joelhos e pés juntos e a cabeça no plano de Frankfurt – linha imaginária ligando o canto externo do olho e o meato auditivo externo perpendicular ao eixo do tronco[6]. Os pacientes devem ser medidos pelo menos 3 vezes consecutivas, sendo considerada a média dos valores obtidos.

A avaliação da altura da criança deve ser feita em relação a padrões normais para etnia, idade e sexo. Os gráficos de crescimentos (ver Figura 1) definem os valores normais médios e os percentis 2,5 (ou 3), 10, 25, 50, 75, 90 e 97,5 (ou 97) para cada idade. Os limites da normalidade também podem ser definidos pelo escore do desvio-padrão de altura da criança para idade e sexo (ou Z da altura). A tabela mais utilizada é da NCHS (*National Center for Health Statistics*), baseada na população norte-americana[7]. Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs a utilização de uma curva baseada em dados coletados pelo *WHO Multicentre Growth Reference Study* (MGRS), que incluiu medidas antropométricas de 6 países (Brasil, Gana, Estados Unidos, Omã, Noruega e Índia). A curva da OMS é o resultado da combinação de observações longitudinais com intervalos curtos em lactentes de 0 a 24 meses de idade e transversais em crianças de 18 a 71 meses, permitindo uma maior discriminação de alterações de peso e altura em idades mais precoces. Atualmente, a curva da OMS é indicada para avaliação de crianças de 0 a 5 anos de idade por

identificar melhor os casos de desnutrição e obesidade em relação à curva do NCHS. No que diz respeito à altura, as curvas da OMS e do NCHS apresentam resultados sobrepostos, embora seja observado que as crianças da curva da OMS são discretamente mais altas[8]. Estas tabelas estão disponíveis nos seguintes endereços eletrônicos: www.who.int/growthref/en/ e www.cdc.gov/growthcharts/. No nosso serviço, utilizamos a curva de Tanner de 1966, cuja altura adulta é compatível com a população brasileira[9]. A metodologia para a construção da curva de Tanner foi o estudo longitudinal misto, o que permitiu também a coleta de dados de velocidade de crescimento e construção da curva de velocidade de crescimento (VC) para idade e sexo[10].

Medidas seriadas de altura, em intervalos mínimos de 4 a 6 meses, permitem a determinação da VC, que deve ser expressa em centímetros por ano (cm/ano). Da mesma forma que avaliamos a altura, a VC de crescimento pode ser analisada por meio de gráficos apropriados e/ou pelo cálculo do Z da VC. Toda criança deve fazer visitas regulares ao pediatra, ao longo de todo seu processo de crescimento, para acompanhamento do crescimento, permitindo, assim, a identificação precoce de qualquer anormalidade.

Proporções corpóreas

Alterações de proporções entre o tronco, as extremidades e a cabeça são características de certos distúrbios de crescimento. Medidas úteis incluem o perímetro cefálico, a altura em pé e sentado, a envergadura, púbis-chão e púbis-vértice. O púbis-chão é calculado medindo-se a distância da porção superior da sínfise púbica até o chão; o púbis-vértice é calculado subtraindo-se o valor do púbis-chão obtido da altura total. Normalmente, a altura sentada representa 70% da altura total do recém-nascido, 57% aos 3 anos e cerca de 52% no final da puberdade. A relação púbis-vértice/púbis-chão (PV/PC), ou segmento superior/segmento inferior, é em média de 1,7 ao nascimento; 1,5 aos 2 anos; 1,2 aos 5 anos; e próximo a 1 ao redor dos 10 a 11 anos de idade. Em nosso ambulatório, temos utilizado, por sua maior precisão, a relação da altura sentada/altura total (AS/AT), avaliada em relação a idade cronológica e sexo[11]. Dessa forma, crianças que tenham essa relação aumentada para idade e sexo (AS/AT > +2), apresentam baixa estatura desproporcional por comprometimento do crescimento dos membros, enquanto crianças com esta relação diminuída (AS/AT < -2), apresentam comprometimento do segmento axial[12].

Investigação laboratorial

A investigação laboratorial deve ser principalmente dirigida pelos achados da anamnese e exame físico. Nos casos em que a avaliação clínica não aponta para um diagnóstico, alguns exames podem detectar doenças que tenham escapado à avaliação clínica ou orientar as próximas etapas da investigação diagnóstica (Quadro 3).

Quadro 3. Exames utilizados inicialmente na avaliação de uma criança com distúrbio de crescimento sem causa estabelecida durante a anamnese e exame físico

Exame	Objetivo
Hemograma	Afastar a presença de anemias
Velocidade de hemossedimentação (VHS) e/ou proteína C reativa	Afastar doenças inflamatórias crônicas
Albumina e ferritina	Avaliar o estado nutricional
Transaminases	Afastar hepatopatias crônicas
Ureia, creatinina, Na⁺, K⁺ e urina tipo I	Afastar doenças renais
Cálcio, fósforo e fosfatase alcalina	Afastar raquitismo e outras doenças do metabolismo ósseo
Anticorpo antiendomísio ou antitransglutaminase	Afastar doença celíaca
Protoparasitológico	Afastar verminose
TSH e T4L	Avaliar a função tireoidiana
Radiografia de mãos e punhos	Determinar a idade óssea e fazer rastreamento para algumas diplasias esqueléticas
IGF-1 e IGFBP-3	Avaliar o eixo GH-IGF-1
Cariótipo (nas meninas)	Afastar a síndrome de Turner

Avaliação do eixo GH/IGF-1

Crianças com baixa estatura, que não apresentem justificativas claras para a deficiência de crescimento, devem ser avaliadas quanto à possibilidade de defeitos nesse eixo. Dentre os defeitos que afetam o eixo GH/IGF-1 (Quadro 4), a deficiência de GH (DGH) é o mais frequente e também o único que apresenta tratamento específico disponível. Entretanto, a DGH é uma condição pouco comum, sendo responsável por menos de 5% dos casos de baixa estatura. Por essa razão, a avaliação hormonal deve ser realizada apenas em crianças que apresentem critérios clínicos sugestivos.

A investigação laboratorial da DGH baseia-se na análise direta da secreção do GH ou indiretamente, pelas dosagens das proteínas IGF-1 e IGFBP-3, cujas concentrações séricas dependem da ação do GH. Como o GH é secretado de maneira pulsátil, a interpretação de sua dosagem basal não permite diferenciar entre pacientes com e sem deficiência desse hormônio. Por esse motivo, a secreção de GH deve ser avaliada por testes provocativos. A dosagem basal de IGF-1 e IGFBP-3 é considerada um exame de triagem para selecionar os pacientes com baixa estatura suspeitos de DGH. A avaliação das concentrações séricas de IGF-1 e IGFBP-3 deve considerar a idade e o sexo do pacientes. Valores normais dessas proteínas em crianças são forte evidência contra a presença de DGH, dispensando a realização dos testes de estímulo. Em crianças com DGH adquirido, por exemplo, pela presença de tumores, irradiação ou cirurgia envolvendo a região hi-

Quadro 4. Principais defeitos no eixo GH/IGF-1
Deficiência de GH
Causa orgânica – Tumores (craniofaringioma, adenomas hipofisários, gliomas e germinomas) – Hipofisite autoimune – Doença de depósito (hemocromatose) – Doença granulomatosa (histiocitose de células de Langerhans) – Traumatismo de sistema nervoso central pós-radioterapia
Causa genética – Envolvendo apenas a secreção de GH (genes *GH1* e *GHRHR*) – Envolvendo a diferenciação das células hipofisárias (genes *POU1F1* e *PROP1*) – Envolvendo a formação da hipófise (genes *HESX1, GLI2, LHX3, LHX4* e *SOX3*)
GH biologicamente inativo – Mutações missense específicas no gene *GH1*
Insensibilidade ao GH
Primária – Síndrome de Laron – mutações no *GHR* – Associada a imunodisfunção – defeitos pós-receptor envolvendo a STAT5B Secundária ou adquirida (anticorpos anti-GH, desnutrição, hepatopatias, diabete descompensado e uremia)
Deficiência da formação do complexo ternário (IGF-1/IGFBP-3/ALS) – Mutações no gene da subunidade ácido lábil (*IGFALS*)
Deficiência isolada de IGF-1 – Mutações no gene *IGF1*
IGF-1 biologicamente inativo – Mutações missense específicas no gene *IGF1*
Insensibilidade ao IGF-1 – Mutações no gene *IGF1R*
ALS: subunidade ácido lábil; GH: hormônio de crescimento; GHR: receptor de GH; IGF-1: fator de crescimento similar à insulina 1; IGFBP-3: proteína 3 de ligação à fator de crescimento semelhante a insulina.

potalâmica ou hipofisária, os valores de IGF-1 podem ser normais. Por outro lado, valores baixos de IGF-1 ocorrem em outras condições clínicas, como síndrome de Laron (insensibilidade ao GH, GHI), desnutrição e doenças crônicas, como hepatopatias, uremia e diabete descompensado.

Testes de estímulo da secreção de GH

Aqueles pacientes com níveis baixos de IGF-1 e/ou IGFBP-3 para idade e sexo, nos quais foi afastada previamente outra condição clínica patológica, devem ser submetidos a um teste de liberação de GH (Figura 4). A determinação da secreção espontânea de GH, por meio de ritmo de GH, não traz vantagens adicionais quando comparados com os testes farmacológicos de liberação de GH[13], não devendo ser empregada na rotina de investigação da DGH. Outros testes de liberação de GH fisiológicos, como o exercício físico, apresentam alta incidência de falsos-positivos para DGH e estão em desuso[13]. Os principais testes farmacológicos rotineiramente empregados (hipoglicemia, clonidina, arginina e glucagon) são comparáveis quanto à sensibilidade e à especificidade[13], e a escolha do teste depende da experiência de cada centro e da disponibilidade.

É preciso ter em mente que 10 a 35% das crianças com crescimento normal (controles sem DGH) podem falhar em obter uma resposta adequada durante um teste de liberação de GH[13]. Por este motivo, dois testes de estímulos devem ser realizados para comprovar a deficiência de GH. Mesmo quando submetidos a dois testes distintos, 3 a 10% das crianças normais podem falhar em demonstrar uma resposta normal em ambos os testes[13]. Outra dificuldade é definir o valor de normalidade de resposta do GH nos testes de estímulo. O ideal seria definir um valor de corte para cada ensaio, mas, como regra em nosso meio, um valor de pico de GH acima de 5 mcg/L afasta DGH (ver Figura 4). Entretanto, por conta das limitações na avaliação da secreção de GH, o diagnóstico de DGH é feito em pacientes com quadro clínico compatível e que falhem em obter resposta normal em dois testes de estímulo. Valores de resposta de GH em dois testes de liberação < 3,3 mcg/L estabelecem o diagnóstico de deficiência grave de GH. Uso crônico de corticosteroides, deprivação psicossocial, obesidade e idade peripuberal são condições que podem aumentar a taxa de falso diagnóstico de DGH, quando o diagnóstico é baseado apenas nos testes de estímulo[13].

Principais causas de baixa estatura de origem endócrina ou genética

Com frequência, a baixa estatura e a baixa velocidade de crescimento são os sinais clínicos mais evidentes em inúmeras condições clínicas complexas. No auxílio da identificação de condições clínicas que agregam vários sintomas e sinais, dentre elas a deficiência de crescimento, uma ferramenta útil é o site OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). A busca pode ser feita por diagnóstico (p. ex., *growth hormone deficiency*, para DGH), por sinais e sintomas clínicos e/ou laboratoriais (p. ex., *short stature* – baixa estatura) ou por gene (p. ex., *FGFR3 – fibroblast growth factor receptor-3 gene*, gene responsável pela acondroplasia e hipocondroplasia). O OMIM retorna, para cada busca, uma lista de páginas de internet atualizadas e organizadas por especialistas sobre todos os assuntos correlacionados. Muitos dos diagnósticos baseiam-se principalmente na avaliação clínica e laboratorial, porém alguns somente são possíveis com a utilização de testes genéticos moleculares. A seguir, é feita uma sinopse dos principais achados clínicos e laboratoriais associados a condições que envolvam a baixa estatura.

Deficiência de GH

A incidência estimada da deficiência de GH (DGH) é de 1:3.000 a 1:10.000 crianças[14]. Tipicamente, os pacientes apresentam baixa estatura proporcional, baixa velocidade de crescimento (VC) e atraso de idade óssea, em-

Quadro clínico compatível com DGH e/ou IGF-1 ou IGFBP-3 baixos

1º teste farmacológico de liberação de GH

Pico de GH < 3,3 mcg/L

Pico de GH entre 3,3 e 5 mcg/L

Pico de GH 5 mcg/L afasta o diagnóstico de DGH

2º teste farmacológico de liberação de GH

Se suspeita clínica for forte para DGH
- Baixa velocidade de crescimento
- Valores muito baixos de IGF-1
- Fenótipo compatível com DGH
- Antecedente de TCE grave, RT ou cirurgia do SNC

Suspeita de IGH
Baixa estatura grave
Valores muito baixos de IGF-1
Fenótipo compatível com síndrome de Laron

Pico de GH < 3,3 mcg/L

e/ou

Diagnóstico de DGH

RM da região hipofisária
Se sinais de transecção de haste hipofisária interrompida e/ou presença de massa tumoral

Teste de geração de IGF-1 e IGFBP-3
e/ou
Estudo molecular

Completar a investigação com RM da região hipofisária e avaliação dos demais eixos hipotálamo-hipofisários

Figura 4. Protocolo de investigação de crianças com suspeita de DGH.

bora esses achados clínicos não sejam exclusivos da DGH[14]. A magnitude desses achados pode variar dependendo da duração e da gravidade da DGH[15]. Os aspectos clínicos clássicos das formas graves de DGH são facilmente caracterizados: o recém-nascido apresenta tamanho normal, pode apresentar hipoglicemia (agravada quando à DGH se associam deficiências de ACTH e TSH), icterícia prolongada com hiperbilirrubinemia direta, decorrente de colestase e hepatite de células gigantes. Podem ainda apresentar micropênis e criptorquidia, principalmente quando a DGH se associa com a deficiência de gonadotrofinas. O retardo do crescimento não é expressivo logo após o nascimento, tornando-se evidente após o 2º ano de vida, quando pode atingir valores 3 desvios-padrão (DP) abaixo da média para idade e sexo. Outras características, como obesidade truncal, desenvolvimento muscular diminuído, aparência facial infantil com fronte proeminente e nariz em sela (Figura 5), atraso no fechamento das fontanelas, atraso na dentição, cabelos finos e esparsos, voz aguda e infantil, idade óssea atrasada para idade cronológica, podem ser observadas[13]. Formas clínicas menos evidentes ocorrem em crianças com DGH parcial e/ou de início mais tardio. Antecedentes de pais consanguíneos apontam para a presença de causas autossômicas recessivas de DGH; história de parto traumático está associada com DGH por transecção da haste hipofisária (Figura 6); alterações visuais e quadro de cefaleia podem indicar a presença de processos expansivos da região hipotálamo-hipofisária. O diagnóstico de DGH baseia-se na demonstração da secreção deficiente de GH. Recentemente, estudos genéticos-moleculares têm ganhado destaque como ferramenta complementar do diagnóstico e acompanhamento de crianças com DGH.

A deficiência de GH pode ser isolada (DIGH) ou combinada, com deficiência de outros hormônios hipofisários e, por esta razão, é imperativa a pesquisa de sinais e sintomas clínicos associados com diabete insípido, hipotireoidismo, hipocortisolismo e hipogonadismo. A presença de

Figura 5. Fenótipo de paciente com deficiência congênita de GH.

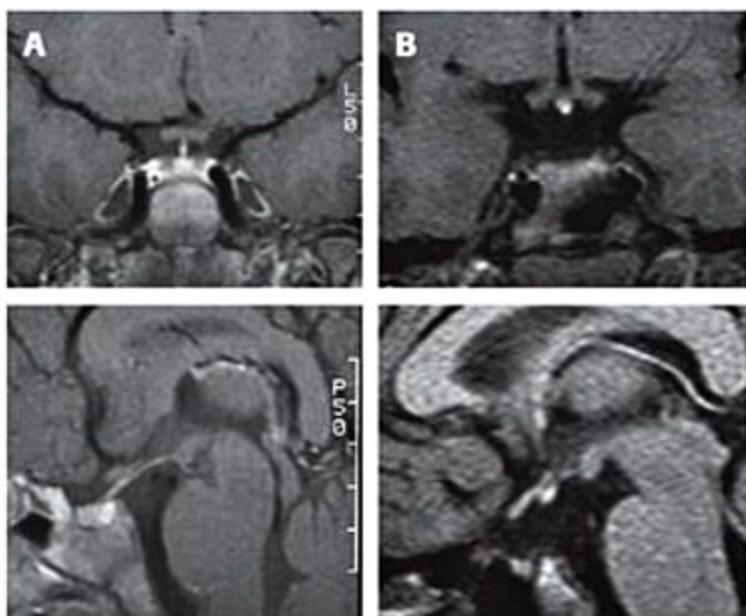



Figura 6. Ressonância magnética da região hipotálamo-hipofisária de uma criança normal (A) e de um paciente com DGH por transecção de haste hipofisária e neuro-hipófise ectópica (B).

deficiências de outros hormônios hipofisários reforça o diagnóstico de DGH. Malformações congênitas (defeitos de linha média, displasia septo-óptica, holoprosencefalia e cistos aracnoides) podem ocorrer em associação ao DIGH, assim como trauma/anóxia neonatal, tumores e granulomas na região hipotálamo-hipófise, infecções e irradiação local[16]. Mutações em 2 genes têm sido responsabilizadas por 24% dos casos de DIGH: gene do receptor do hormônio liberador de GH (*GHRHR*) e gene do hormônio de crescimento pituitário (*GH1*)[17]. Pacientes portadores de mutações nestes genes apresentam adeno-hipófise normal ou hipoplásica com haste íntegra e neuro-hipófise tópica (ver Figura 6). Os pacientes com mutações no *GHRHR* apresentam herança autossômica recessiva; níveis baixos, porém detectáveis, de GH com boa resposta à terapia de reposição hormonal. As alterações genéticas do gene *GH1* podem apresentar herança autossômica recessiva ou dominante. Pacientes portadores de grandes deleções em homozigose do *GH1* podem apresentar uma resposta transitória ao tratamento com hormônio de crescimento, seguida do desenvolvimento de altos níveis de anticorpos anti-GH, que impedem o crescimento.

Mutações em vários fatores de transcrição envolvidos na organogênese da hipófise são implicados como causadores de hipopituitarismo hereditário. Os fatores de transcrição *PROP1*, *POU1F1*, *LHX3* e *SOX2* são causadores de DGH isolada ou associada a outras deficiências hipofisárias com neuro-hipófise tópica. As mutações inativadoras no gene *PROP1* são a causa genética mais frequente de deficiência combinada dos hormônios hipofisários. Os fatores de transcrição *GLI2*, *SOX3*, *LHX4*, *OTX2* e *HESX1* também são causadores de DGH isolada ou associada a outras deficiências hipofisárias, mais comumente com neuro-hipófise ectópica ou ausente[18]. Alterações em alguns destes genes podem estar associadas a outras malformações do sistema nevorso central, como displasia septo-óptica (*HESX1*), holoprosencefalia (*GLI2*) e malformação de Arnold-Chiari tipo 1 (*LHX4*).

Insensibilidade ao GH

A apresentação clínica da síndrome de insensibilidade ao GH (IGH) varia de insensibilidade completa ao GH à baixa estatura idiopática. O fenótipo clássico da IGH completa, descrita como síndrome de Laron, consiste em baixa estatura grave associada com características faciais típicas, também observadas em pacientes com deficiência grave de GH (nariz em sela, fronte olímpica, esclera azulada, hipoplasia de face, cabelos finos e esparsos e voz aguda e infantil), obesidade com distribuição centrípeta, micropênis nos meninos e história de hipoglicemia nos primeiros meses de vida[19]. Com o desenvolvimento de exames laboratoriais mais sensíveis e do diagnóstico molecular para a IGH, foi possível identificar formas atípicas de IGH por não apresentamrem o fenótipo clínico descrito por Laron. Também foram descritos pacientes com IGH causada por mutações inativadoras da *STAT5b*, molécula central na transdução do sinal via GHR; além das características clínicas dos pacientes com síndrome de Laron, eles também apresentavam grave imunodisfunção manifestada por pneumonite intersticial linfocítica, eczema grave, episódio de varicela grave e outros quadros associados a autoimunidade[19,20].

Toda criança com níveis baixos de IGF-1 e IGFBP-3 sem causa aparente e que apresente níveis elevados ou normais de GH basal, com ou sem hiper-resposta do GH aos testes de estímulo, deve ser considerada suspeita de apresentar IGH. Duas linhas de abordagem podem ser utilizadas para o diagnóstico da IGH: a avaliação bioquímica e a análise molecular dos genes *GHR* e *STAT5b*. O teste de geração de IGF-1 e IGFBP-3 foi proposto para o diagnóstico da IGH e baseia-se na observação do aumento destes peptídeos após o uso de GH exógeno. O teste de geração consiste em injeções subcutâneas de rhGH na dose de 0,1 U/kg de peso (ou 33 mcg/kg), em 4 noites consecutivas, de coletas de sangue periférico para dosagem de IGF-1 e IGFBP-3 na manhã antes da primeira aplicação e 12 horas após a última aplicação de rhGH. Entretanto, a falta de reprodutibilidade do teste de geração no diagnóstico da IGH tornou sua utilização limitada, sendo muitas vezes substituído pela avaliação molecular e/ou por teste terapêutico com rhGH.

Crianças nascidas pequenas para idade gestacional

O retardo no crescimento intrauterino (RCIU) refere-se ao comprometimento do crescimento fetal que pode resultar no nascimento de uma criança pequena para idade gestacional (PIG), definido como peso e/ou comprimento ao nascimento 2 ou mais desvios-padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo[21]. As causas da deficiência de crescimento pré-natal e sua persistência na vida pós-natal são múltiplas e, na maioria das vezes, não esclarecidas. A frequência de PIG está estimada em 3 a 10% dos recém-nascidos e a maioria destas crianças, prematuras ou a termo, apresentam recuperação espontânea do crescimento na vida pós-natal (conhecido como *catch up growth*), com normalização de sua estatura ao redor do 2º ano de vida. Entretanto, 10 a 15% das crianças nascidas PIG não apresentam recuperação do peso/estatura após 2 anos de idade e evoluem com baixa estatura[21]. O RCIU está relacionado a alterações cognitivas, maior risco de doenças cardiovasculares, resistência insulínica e síndrome de ovários policísticos na vida adulta[22].

Deficiência ou insensibilidade isolada ao IGF-1

Mutações inativadoras no gene *IGF1*[23] ou do seu receptor (*IGF1R*)[24] foram caracterizadas em pacientes com déficit de crescimento pós-natal que apresentaram retardo de crescimento intrauterino (RCIU) e nasceram PIG. Além da baixa estatura, que não responde ao tratamento com rhGH, estas crianças apresentam outras características em comum: microcefalia, surdez neurossensorial (mutações no *IGF1*), variável grau de atraso no desenvolvimento, retromicrognatia e face triangular. Muitos destes sinais também são compartilhados por crianças que apresentam cromossomo 15 em anel e que sofreram perda em heterozigose do gene *IGF1R*[25]. Os pacientes com mutação do *IGF1* caracterizam-se laboratorialmente por níveis extremamente baixos de IGF-1, GH normal ou elevado e IGFBP-3 normal. Níveis elevados de IGF-1 foram descritos em pacientes com mutação *missense* no gene do *IGF1* que origina uma proteína sem atividade biológica[23]. Os pacientes com mutação no *IGF1R* apresentam IGF-1 normal ou elevado para idade e sexo, níveis de GH e IGFBP-3 discretamente elevados ou, mais frequentemente, dentro da normalidade. A apresentação clínica e laboratorial é bastante variável em portadores dessas alterações genéticas em heterozigose, podendo apresentar baixa estatura discreta pré e pós-natal sem outros comemorativos[26].

Síndrome de Silver-Russell

A síndrome de Silver-Russell (SSR) é uma das causas de retardo de crescimento intrauterino cujas características principais são baixa estatura de início pré-natal e persistência pós-natal, perímetro cefálico preservado (macrocefalia relativa) e face triangular[27]. Outras manifestações frequentemente observadas são comissuras labiais voltadas para baixo, micrognatia, malformações dentárias, assimetria corpórea, dificuldade em ganhar peso, apetite diminuído, hipoglicemia no período neonatal, clinodactilia, braquidactilia e sindactilia principalmente do 5º dedo das mãos, manchas café-com-leite, hipospádia, criptorquidia e micropênis nos meninos e precocidade no início da puberdade. O diagnóstico é clínico, mas em virtude da variabilidade fenotípica, pode ser difícil em casos mais leves. Diversos escores diagnósticos foram propostos, variando em relação a sua complexidade, sensibilidade e especificidade[28]. Como regra, pacientes com baixo peso ao nascimento, que apresentam baixa estatura na vida pós-natal, com características faciais sugestivas e assimetria corpórea são suspeitos de SSR.

A maioria dos casos é de apresentação isolada, mas há descrição de formas familiares, o que aponta para uma causa genética para a SSR[27]. Aproximadamente 50% dos casos de SSR apresentam alterações epigenéticas: 40% apresentam hipometilação da ICR1 (*imprinting centre region 1*) localizada no lócus *IGF2-H19* da região 11p15; 10% apresentam dissomia uniparental do cromossomo 7 materno (UPD[7]mat); 1 a 2% apresentam duplicação materna da região 11q15; e 1% apresenta outras aberrações cromossômicas[27]. Os pacientes com hipometilação da região ICR1 geralmente mostram um fenótipo mais clássico SSR do que pacientes com UPD(7)mat ou pacientes com SSR sem causa molecular identificada (idiopática)[29].

Hipotireoidismo

A manifestação clínica do hipotireoidismo depende da gravidade e do período da vida na qual a deficiência hormonal se inicia. Quanto à época do surgimento, pode ser classificado em congênito ou adquirido; quanto a sua origem, em primário ou central (secundário ou terciário). O hipotireoidismo congênito ocorre em média em 1:3.500 nascidos vivos[30], e atualmente, com os programas de rastreamento de hipotireoidismo congênito, o diagnóstico é feito antes do aparecimento dos sintomas[30]. As causas do hipotireoidismo congênito são as disgenesias tireoidianas (agenesia, ectopia e hipoplasia), disormonogênese tireoidiana e deficiência hipotálamo-hipofisária.

No período neonatal, icterícia prolongada, letargia, obstipação intestinal, hérnia umbilical, pele fria e seca, dificuldade de alimentação, fontanelas largas, macroglossia e hipotonia são os sinais e sintomas mais comuns. Lactentes podem também apresentar atraso no desenvolvimento psicomotor, anemia, bradicardia e abafamento de bulhas e fontanela posterior aberta. As crianças maiores são diagnosticadas por apresentarem baixa velocidade de crescimento, baixa estatura, retardo mental ou pela presença de bócio. A desaceleração do crescimento é mais marcante do que o ganho de peso[31]. Observa-se atraso importante na maturação esquelética e odontológica. As manifestações clássicas do hipotireoidismo em adultos, como queixas de letargia, intolerância ao frio, obstipação, pele seca e edema periorbital reforçam a suspeita clínica, mas muitas vezes estão ausentes. Pio-

ra no desempenho escolar em geral não é observada, em contraste com as graves e irreversíveis sequelas neurointelectuais que ocorrem com o hipotireoidismo congênito não tratado. Em geral, a puberdade dessas crianças é retardada, porém casos de puberdade precoce têm sido relatados, geralmente associados a níveis extremamente elevados de TSH em hipotireoidismo de longa duração não tratado. Pacientes com hipotireoidismo secundário e terciário tendem a ser menos sintomáticos do que pacientes com hipotireoidismo primário. O diagnóstico do hipotireoidismo é confirmado por meio das dosagem de TSH e T4 livre.

Hipercortisolismo (síndrome de Cushing)

O hipercortisolismo iatrogênico na criança é relativamente comum pelo uso frequente de glicocorticoides para tratamento da asma e doenças alérgicas, ao contrário do hipercortisolismo endógeno, que é raro na criança. O hipercortisolismo é caracterizado por desaceleração importante da velocidade de crescimento, associado a ganho de peso e atraso da idade óssea[32]. Outros dados clínicos, como obesidade centrípeta, giba, preenchimento de fossa supraclavicular, equimoses, pele atrófica, face característica, hirsutismo, estrias violáceas, depressão, hipertensão arterial e diabete podem estar presentes, semelhante ao observado em adultos. Quando associado a tumores suprarrenais com produção hormonal mista, glicocorticoides e androgênios, observa-se avanço da idade óssea e virilização[32]. A criança com baixa estatura, velocidade de crescimento reduzida e obesidade, sem uso de glicocorticoides, deve ser investigada inicialmente quanto à presença de hipercortisolismo por meio da dosagem de cortisol urinário de 24h e supressão com baixas doses de dexametasona (20 mcg/kg, no máximo até 1 mg em dose única) e/ou cortisol salivar a meia-noite para afastar a possibilidade de hipercortisolismo como causa do déficit de crescimento[33].

Raquitismo

O raquitismo é uma doença da placa de crescimento que ocorre quando a matriz óssea recém-formada (osteoide) não sofre adequada mineralização por deficiência de cálcio e/ou fósforo[34]. Nas placas de crescimento epifisárias, os condrócitos e o osteoide não mineralizado acumulam-se, comprometendo o crescimento, a densidade mineral e a resistência dos ossos. A apresentação clínica e radiológica do raquitismo varia dependendo da idade, da etiologia e da gravidade no defeito de mineralização. Na infância, observa-se atraso no fechamento das fontanelas. Classicamente ocorre um alargamento das extremidades dos ossos longos (expansão metafisária) e das junções costocondrais (rosário raquítico). Deformidades esqueléticas, principalmente na tíbia e no fêmur (*genu varum* ou *genu valgum*), são encontradas em crianças com raquitismo de longa duração. O desenvolvimento dentário é prejudicado, observando-se dentes hipoplásicos com cáries numerosas e precoces. As alterações radiológicas mais características são observadas nas epífises: linha metafisária distorcida e irregular, alargamento dos espaços entre a metáfise e os núcleos de ossificação e afilamento do osso cortical. Diversas doenças causam raquitismo (defeitos no metabolismo da vitamina D, deficiência de cálcio e raquitismo hipofosfatêmico). A investigação deve ser feita inicialmente com dosagens de cálcio sérico e urinário, fósforo, fosfatase alcalina sérica, hormônio da paratireoide (PTH) e dosagem de 25-hidroxicalciferol (25-OH-vitamina D)[35].

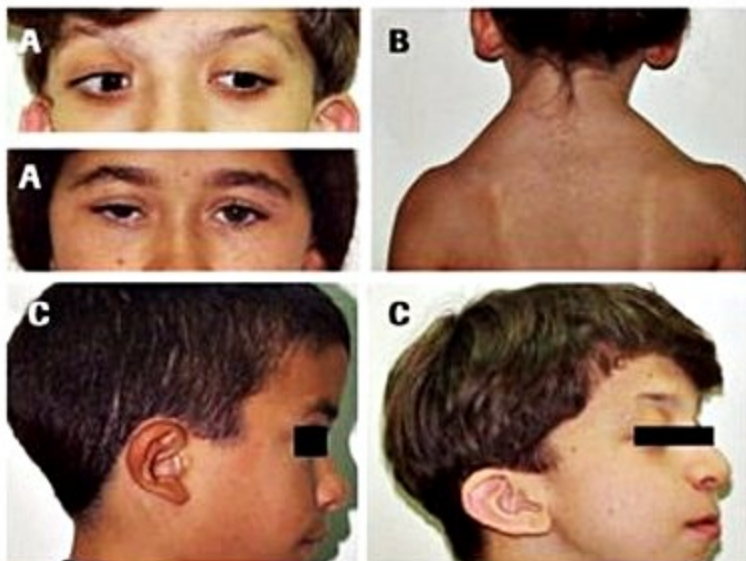
Pseudo-hipoparatireoidismo (osteodistrofia hereditária de Albright)

O termo pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) engloba um grupo de doenças heterogêneas cuja característica comum é a resistência à ação do hormônio da paratireoide (PTH). O receptor do PTH é expresso nos ossos e nos rins e está acoplado à proteína Gs, cuja ativação resulta na ligação ao AMPc e transdução do sinal. Os dois principais subtipos de PHP, tipo PHP1a e PHP1c, são causados por alterações moleculares do gene *GNAS*, que codifica a subunidade alfa (α) da proteína G (Gs). A doença é caracterizada por baixa estatura, obesidade, face arredondada, braquidactilia, ossificação subcutânea, hipoplasia dentária e retardo mental (sinais e sintomas clínicos denominados osteodistrofia hereditária de Albright – OHA), associado à resistência a múltiplos hormônios que utilizam receptores acoplados a proteína G, principalmente o PTH[36]. A herança é autossômica dominante e a variabilidade fenotípica depende de o gene *GNAS* mutado encontrar-se no alelo materno ou paterno, pois cada alelo é expresso de forma diferenciada, a depender do tecido, pelo fenômeno de *imprinting*. O gene *GNAS* é de expressão exclusivamente materna em alguns tecidos, como no rim, e, desse modo, quando o alelo mutado é herdado da mãe, o paciente apresenta resistência ao PTH (PHP1a e PHP1c); já quando o alelo mutado é herdado do pai, o paciente pode apresentar as características clínicas da OHA sem a resistência ao PTH (pseudopseudo-hipoparatireoidismo – PPHP)[37,38]. Indivíduos com o tipo PHP1b apresentam resistência ao PTH sem os sinais clássicos da OHA; a herança pode ser familiar (materna) ou esporádica, e o defeito molecular está relacionado a alterações epigenéticas (perda da metilação)[37]. Recentemente, foi demonstrado que o gene do *GNAS* também sofre *imprinting* nas células produtoras de GH[39] e que 69% dos casos de PHP estão associados com deficiência de GH[40].

Síndrome de Noonan

A síndrome de Noonan (SN) é uma condição clínica frequente com incidência estimada de 1:1.000 a 1:2.500, com herança autossômica dominante, caracterizada por dismorfismos faciais, baixa estatura, deformidade torácica (*pectus excavatum* e/ou *carinatum*, hi-

pertelorismo mamilar), cardiopatia congênita (estenose valvar pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica e defeitos septais), além de outras alterações observadas com menor frequência: déficit visual ou auditivo, discreto retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, alterações do aprendizado, hepatoesplenomegalia, alterações de coagulação e criptorquidia[41]. A face típica é caracterizada por hipertelorismo ocular, ptose palpebral, fenda palpebral oblíqua direcionada para baixo (Figura 7A), orelhas de implantação baixa com rotação incompleta e hélice espessada (Figura 7C), micrognatia e pescoço curto e alado (Figura 7B). Pacientes com SN também apresentam maior predisposição a doenças mieloproliferativas, em especial a leucemia mielomonocítica juvenil. O diagnóstico da SN é clínico, mas a grande variabilidade fenotípica pode dificultar tal diagnóstico, principalmente em pacientes com características faciais discretas e/ou na ausência de malformações cardíacas. A atenuação dos traços faciais nos indivíduos adultos é outro fator que dificulta o diagnóstico na idade adulta. Recentemente, mutações *missense* em heterozigose em genes que codificam proteínas envolvidos na cascata de sinalização RAS-MAPK foram descritas em pacientes com SN: *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *BRAF*, *SHOC2*, *RIT1* e *CBL*[42]. Essas descobertas possibilitam a confirmação laboratorial do diagnóstico clínico da SN por meio de técnicas de biologia molecular.

A baixa estatura e/ou o atraso puberal são as características que mais comumente levam esses pacientes a procurar o endocrinologista. Baixa estatura, em geral associada com baixo peso, é observada em 70% dos pacientes com SN. O crescimento pré-natal costuma estar preservado, porém, o comprometimento do crescimento pós-natal é observado desde o 1º ano de vida, atingindo uma altura final de -2,4 e -2,2 desvios-padrão da média para população brasileira em homens e mulheres, respectivamente. É comum que estes pacientes apresentem valores de IGF-1 diminuídos, mas com secreção de GH normal[43].

Síndrome de Turner

A síndrome de Turner (ST) é uma importante causa de baixa estatura em meninas, com incidência estimada em 1:2.500 meninas nascidas vivas[44,45]. Resulta da monossomia completa ou parcial do cromossomo X, e as duas características mais constantes são a baixa estatura e a digenesia gonadal causando hipogonadismo hipergonadotrófico. A causa da baixa estatura na síndrome de Turner é, em grande parte, explicada pela perda de um dos alelos do gene *SHOX*, localizado na região pseudoautossômica do cromossomo sexual[45]. Os achados clínicos associados com a ST são: presença de edema de mãos e pés, frequentemente observado ao nascimento; excesso de pele na região da nuca; defeitos cardíacos de câmara esquerda (principalmente valva aórtica bicúspide e coarctação de aorta); baixa implantação do cabelo em tridente; baixa implantação do pavilhão auricular; epicanto; palato ogival; deformidades torácicas; cúbito valgo; 4º metacarpo curto (Figura 8B); hipoplasia de unhas; múltiplos nevos; e história de otites médias de repetição[45,46]. Existe uma perda precoce da função ovariana, que, na maioria das pacientes, ocorre na infância, porém pode ocorrer desenvolvimento puberal normal com amenorreia secundária[46]. Assim toda menina com baixa estatura (Figura 8A) e/ou com atraso puberal deve realizar cariótipo com bandeamento G, analisando um número suficiente de células (50 células) para afastar a presença de monossomia do cromossomo X isolada ou em mosaico.

Discondrosteose de Leri-Weil

A discondrosteose de Leri-Weil (DLW) é uma forma frequente de displasia óssea (frequência estimada de 1:2.000 a 1:4.000), pseudoautossômica dominante que apresenta baixa estatura desproporcional caracterizada por um encurtamento mesomélico dos membros (encurtamento do segmento médio das extremidades: perna e

Figura 7. Características clínicas de pacientes com síndrome de Noonan.

Figura 8. Paciente com síndrome de Turner e radiografia de mãos e punhos da paciente.

antebraço), limitação da movimentação nas articulações do cotovelo e do punho e uma deformidade típica do antebraço denominada deformidade de Madelung (luxação dorsal da porção distal da ulna) (Figura 9) Na radiografia de mãos e punhos para determinação da idade óssea, é possível observar, nas crianças com DLW, triangularização da epífise distal do rádio com fusão precoce da sua porção ulnar (88%), piramidalização do carpo (88%) e transparência da borda ulnar do rádio (50%). Também é possível observar a presença do 4º metacarpo curto e arqueamento do antebraço com desvio ulnar do rádio[47]. A deformidade de Madelung tem um amplo espectro de apresentação clínica, que pode variar dentro de uma mesma família, sendo geralmente pouco evidente na infância, acentuando-se na adolescência e tendendo a ser mais grave no sexo feminino. Além desses sinais, os pacientes com DLW frequentemente apresentam palato ogival, micrognatia, cúbito valgo, geno varo, aspecto de musculatura hipertrófica nos membros e tendência a apresentar Z do índice de massa muscular (IMC) elevado[48]. Por esses motivos, um atento exame físico do paciente e de seus familiares com medidas das proporções corpóreas (altura sentada e envergadura) auxilia na identificação de casos suspeitos[12]. Em 56 a 100% dos pacientes com discondrosteose e em 2 a 14% das crianças com baixa estatura idiopática, são descritas mutações ou deleções do gene *SHOX* (*short stature homeobox – containing gene*). O gene *SHOX* encontra-se nos cromossomos sexuais (tanto no X como no Y), na região denominada pseudoautossômica (PAR1) e traduz um fator de transcrição expresso em cartilagem de crescimento[47]. O estudo molecular do *SHOX* permite a confirmação da suspeita clínica de DLW.

A

B

Figura 9. (A) Paciente com síndrome de Leri-Weil e (B) radiografia de antebraço da paciente com evidência da deformidade de Madelung.

Acondroplasia e hipocondroplasia

A acondroplasia é uma displasia esquelética autossômica dominante, caracterizada por baixa estatura intensa, desproporcional, de início precoce e que se acentua com a idade, com encurtamento rizomélico dos membros (encurtamento do segmento proximal das extremidades: coxa e braço), macrocefalia relativa com fronte proeminente e hipoplasia de face. Outras características adicionais são a acentuação da lordose lombar, mão pequena, braquidactilia com disposição dos dedos em tridente (dedos sem diferença de tamanho), extensão incompleta do cotovelo e estreitamento do canal espinal, que pode comprimir a medula ou as raízes nervosas[49]. A hipocondroplasia é uma forma mais leve da acondroplasia, com baixa estatura e outras manifestações clínicas menos pronunciadas e com grande variabilidade entre os pacientes. Em ambas as condições, a radiografia de coluna lombar auxilia o diagnóstico pela presença de estreitamento progressivo dos espaços interpediculares. Ambas as apresentações são causadas por mutações em heterozigose no gene *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor-3 gene*)[49], que codifica um receptor da família dos receptores tirosinaquinase que apresenta importante atividade mitogênica. A placa de crescimento epifisária dos pacientes portadores dessas mutações apresenta maturação de condrócitos de forma aberrante, hipocelularidade e desorganização da sua estrutura. Tais mutações levam a uma ativação constitucional do receptor (mesmo na ausência de ligante) e o grau desta ativação correlaciona-se com a gravidade da apresentação clínica.

Baixa estatura idiopática (BEI)

A BEI constitui um grupo heterogêneo de crianças com escore Z da estatura √ -2, nascidas com peso e com-

primento adequado para idade gestacional e sem evidências de anormalidades sistêmicas, endócrinas, nutricionais e cromossômicas. Estima-se que aproximadamente 60 a 80% de todas as crianças com baixa estatura se encaixem na definição de BEI. Neste grupo, incluem-se as crianças com atraso constitucional de crescimento e desenvolvimento (ACCD) e baixa estatura familiar[50].

Por ser considerado um diagnóstico de exclusão, a avaliação da criança com BEI inclui anamnese e exame físico cuidadosos, com especial atenção para história familiar (padrão de crescimento e de puberdade da família) e histórico médico. Pacientes com BEI classicamente apresentam ausência de informações significantes na história e exame físico normal. A avaliação laboratorial deve ser normal e comprovar suficiência de GH. Em pacientes classificados como BEI com VC normal e valores de IGF-1 dentro da normalidade, o teste de estímulo pode ser dispensado[50]. Nos últimos anos, diversos defeitos moleculares tem sido identificados como responsáveis pelo fenótipo de BEI[12,19,51], sugerindo que, com o avanço dos estudos genéticos, cada vez mais a etiologia do distúrbio de crescimento destas crianças será identificada.

Tratamento da baixa estatura

Sempre que possível, a correção da baixa estatura deve ser consequência do tratamento da doença de base. O hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH), análogos do GnRH (aGnRH) e, recentemente, bloqueadores da aromatase têm sido empregados no tratamento das diversas causas de baixa estatura.

Hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH)

O rhGH é o principal tratamento hormonal da baixa estatura e é o único hormônio com efeitos diretos sobre o crescimento somático disponível comercialmente. Nos pacientes com DGH, a reposição de doses fisiológicas de GH permite a normalização do crescimento[52]. O fato de indivíduos normais e pacientes com outras formas de baixa estatura apresentarem crescimento aumentado quando portadores de tumor produtor de GH indica que doses farmacológicas de rhGH poderiam ser usadas para o tratamento da baixa estatura não relacionada com DGH.

O uso do rhGH é aceito como uma terapia segura e eficiente em promover crescimento, porém a resposta ao tratamento é muito variável. Crianças com deficiência de GH apresentam melhor velocidade de crescimento nos primeiros anos de tratamento e maior ganho de altura durante todo o tratamento, quando comparado com crianças com outras causas de baixa estatura sem DGH. A resposta de crescimento com o uso de rhGH também é diretamente proporcional à dose de hormônio utilizada, ao tempo de tratamento, à altura dos pais e à altura ao iniciar o tratamento[53]. Recentemente, foi demonstada a influência de fatores genéticos na variabilidade de resposta ao tratamento com rhGH[54].

Por ser um hormônio com propriedade de estimular a proliferação celular, muita atenção tem sido dada aos riscos de indução de neoplasias com o uso do hormônio de crescimento. Os efeitos adversos que crianças e adolescentes em terapia de reposição de rhGH podem apresentar incluem erupção cutânea e dor no local da aplicação, febre transitória, ginecomastia pré-puberal, artralgia, edema, hipertensão intracraniana benigna, resistência insulínica, progressão de escoliose e epifisiólise da cabeça do fêmur[55]. Diversos trabalhos têm demonstrado que o uso do rhGH na infância não aumenta os riscos de aparecimento[56] ou de recorrência de neoplasias adequadamente tratadas[55,56]. No entanto, durante o tratamento com rhGH, recomenda-se controlar os níveis de IGF-1, evitando a utilização de doses elevadas de rhGH que poderiam, em semelhança ao observado em pacientes com acromegalia, aumentar os riscos de desenvolvimento de neoplasias durante terapias prolongadas[56].

A redução da sensibilidade à insulina é um efeito fisiológico do GH que, em teoria, poderia favorecer o aparecimento de alterações no metabolismo da glicose. Em grandes séries, não se observou aumento da incidência de diabete, tanto tipo 1 como tipo 2, em pacientes tratados com rhGH[55,56]. A grande maioria das crianças em tratamento com rhGH mantém uma adequada homeostase da glicose, mas atenção especial deve ser dada àquele subgrupo de pacientes que apresentam risco aumentado de ocorrência de diabete (síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi e crianças nascidas pequenas para idade gestacional)[56].

A hipertensão intracraniana benigna é identificada em 1:10.000 pacientes em tratamento com hGH e caracteriza-se pelo aparecimento de cefaleia após o início do uso do rhGH com alterações no fundo do olho. Tal condição é reversível com a suspensão do tratamento[56]. Recentemente, foi descrita associação do uso de rhGH com uma maior frequência de acidente vascular cerebral hemorrágico em adultos jovens da população francesa, entretanto, essa observação ainda precisa de mais comprovação científica[57].

Uso do rhGH na DGH

As crianças com diagnóstico de deficiência de GH devem iniciar o tratamento com rhGH tão logo o diagnóstico tenha sido estabelecido[52]. O objetivo primário é a normalização da altura durante a infância e a consequente obtenção de altura normal em idade adulta. O rhGH deve ser administrado por via subcutânea, à noite, diariamente, na dose de 33 mcg/kg de peso/dia ou 0,1 U/kg/dia. A dose deve ser ajustada a cada 3 a 4 meses, conforme o ganho de peso da criança. No início do uso do rhGH, as crianças com DGH experimentam uma rápida retomada do crescimento, atingindo ritmos de crescimento acima do esperado para idade e sexo, ao redor de 10 cm/ano. Com a continuidade do tratamento, a velocidade de crescimento tende a decrescer, adequando-se para a encontrada em crianças normais. Durante a puberdade, pode-se empregar uma dose 50%

maior (50 mcg/kg/dia ou 0,15 U/kg/dia), para mimetizar a maior secreção de GH durante essa fase do crescimento. O tratamento com rhGH promove um importante ganho de altura nessas crianças, em média +1,9 DP de altura em relação a altura pré-tratamento[58], sendo melhor naqueles casos em que o tratamento é iniciado com dose adequada e precocemente em idade pré-puberal.

Uso do rhGH em crianças nascidas pequenas para idade gestacional (PIG)

A maioria das crianças nascidas pequenas para idade gestacional experimentam uma rápida recuperação do crescimento nos primeiros 2 anos de vida (*catch-up growth*). No entanto, 10 a 15% dessas crianças permanecem crescendo abaixo da faixa de normalidade e serão adultos baixos[40]. Diversos estudos têm demonstrado o benefício do uso do rhGH para recuperar o déficit estatural de crianças nascidas PIG, quando o tratamento é instituído precocemente, em geral antes dos 5 anos de vida e em doses adequadas que variam de 33 a 67 mcg/kg/dia ou 0,1 a 0,2 U/kg/dia[40]. A falta de resposta adequada ao tratamento associada com valores elevados de IGF-1 é sugestivo da presença de defeitos no IGF-1R[26].

Uso de rhGH na síndrome de Noonan

Apesar da causa da baixa estatura na SN ainda não estar totalmente esclarecida, o tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) foi proposto para melhorar a altura final de indivíduos com SN. A dosagem do rhGH usada para tratar pacientes com SN varia entre 33 e 50 mcg/kg/dia ou 0,1 a 0,15 U/kg/dia com melhora a curto e a longo prazo da velocidade de crescimento em pacientes com SN tratados com rhGH[59]. O tratamento com rhGH também mostrou incremento da altura final dos pacientes com SN[59]. A influência do genótipo na resposta ao tratamento com rhGH já foi avaliada na SN, sendo demonstrado menor ganho na altura de pacientes com mutação no gene *PTPN11* avaliados a curto prazo comparados a pacientes sem mutação no *PTPN11*.

Uso do rhGH na síndrome de Turner

Os benefícios do tratamento da baixa estatura com rhGH em pacientes com ST já estão bem estabelecidos[58]. Em geral, utiliza-se uma dose de 50 mcg/kg/dia ou 0,15 U/kg/dia. Como a ST cursa com hipogonadismo, para um desenvolvimento puberal adequado, é necessário o uso de estrogênios. O momento para a indução puberal deve levar em conta a altura, e os aspectos sociais e psíquicos da paciente. Atrasar o início da reposição estrogênica pode otimizar o ganho da altura pelo tratamento com hGH, mas pode ter impactos negativos no desenvolvimento social e na aquisição de massa óssea.

Uso do rhGH em crianças com defeitos no gene SHOX

Os pacientes com ou sem discondrosteose, que apresentam haploinsuficiência do gene *SHOX* por mutação de ponto ou deleção, apresentam baixa estatura de causa semelhante à observada nas meninas com ST e, por analogia, é possível supor que apresentariam os mesmos benefícios do uso do rhGH. Um trabalho recente demonstrou que os pacientes com deficiência do *SHOX* têm resposta de crescimento ao tratamento com rhGH semelhante a de pacientes com ST e com ganho significativo da altura em relação aos pacientes não tratados[60].

Uso do rhGH na baixa estatura idiopática

O uso de rhGH para tratamento da baixa estatura nesse grupo de crianças é muito controverso. A análise da maioria dos estudos indica que o rhGH, a curto prazo, aumenta a velocidade de crescimento de crianças com BEI e melhora discretamente a sua altura final[61,62]. Contudo, muitas considerações são feitas alertando contra o uso indiscriminado do rhGH na BEI, principalmente considerando a carência de evidências quanto aos benefícios psicossociais do tratamento e a existência de estudos que demonstram que a maioria das crianças com BEI serão adultos com altura dentro da faixa de normalidade, mesmo sem tratamento[63]. Adicionalmente, é válido lembrar que o tratamento com rhGH em crianças com BEI é associado a grande variabilidade de resposta entre os indivíduos, apresenta um altíssimo custo e não é isento de efeitos colaterais[62]. Por essas razões, deve-se restringir a terapia somente em casos com Z da altura <-2 ou -1,5 desvio-padrão da estatura-alvo e baixa velocidade de crescimento[62]. O tratamento deve ser considerado experimental nesse grupo de crianças, devendo estar sob a supervisão de grupos especializados.

Bloqueio puberal com o uso de análogos do GnRH (aGnRH)

Na puberdade, ocorre aumento da velocidade de crescimento e fusão progressiva das epífises dos ossos longos, que leva à desaceleração, culminando em parada do crescimento. O uso de aGnRH para tratamento da puberdade precoce mostrou que estas medicações são capazes de retardar a maturação óssea, atrasar a fusão da cartilagem de crescimento e aumentar a altura final. Informações obtidas da observação de crianças com hipogonadismo sugerem que prolongar o período de crescimento pré-puberdade pode aumentar a altura final. Seguindo este raciocínio, diversos estudos abordaram o uso do aGnRH, isoladamente ou em conjunto com rhGH, para o tratamento de diversas causas de baixa estatura, como DGH, BEI, PIG e discondrosteose. Estudos iniciais, que bloqueavam a puberdade por um período relativamente curto (1 a 2 anos), foram incapazes de mostrar benefício de tal abordagem com ou sem a associação com rhGH. Entretanto, estudos recentes, que mantiveram o bloqueio puberal por tempo igual ou superior a 3 anos, demonstraram ganho discreto de altura final em crianças com DGH[64], BEI[65] e nascidas PIG[66]. No entanto, além dos efeitos ainda não avaliados sobre as relações psicossociais da crian-

ça, esse tratamento acarreta uma significativa diminuição na densidade mineral óssea[65], com consequências a longo prazo não esclarecidas.

Bloqueadores da aromatase

É conhecido que, tanto em meninos quanto em meninas, os estrogênios regulam a velocidade de senescência da cartilagem de crescimento e sua fusão, determinando a parada do crescimento. Recentemente, o uso de medicamentos capazes de bloquear a atividade da enzima aromatase, responsável pela conversão de testosterona para estradiol, foram testados como tratamento de meninos com baixa estatura, com resultados promissores[67] mostrando que os inibidores da aromatase são eficazes em retardar a maturação óssea e, assim, aumentar a previsão da altura final. Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar essa eficácia e a ocorrência de efeitos adversos, como aumento do HDL-colesterol, policitemia e deformidades vertebrais[68].

IGF-1 recombinante humano

O IGF-1 é o tratamento de escolha para crianças com baixa estatura grave associada a deficiência de IGF-1 (formas primárias e secundárias de insensibilidade ao GH), mas não é comercializada ainda em nosso meio. O tratamento consiste em injeções subcutâneas de IGF-1, na dose de 80 a 120 mcg/kg, 2 vezes/dia. A resposta de crescimento no primeiro ano é boa, porém inferior a observada com o uso do rhGH em crianças com DGH. Nos anos seguintes, a VC é superior ao pré-tratamento, mas significativamente inferior ao obtido no primeiro ano, variando entre os indivíduos[69]. Os efeitos colaterais descritos durante a administração de IGF-1 foram: hipoglicemia, lipo-hipertrofia no local da injeção, aumento do tecido linfoide de adenoides e tonsilas palatinas com efeitos obstrutivos, cefaleia e hipertensão intracraniana[69].

Considerações finais

O crescimento é um processo dinâmico, não homogêneo e complexo que envolve a interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais.

A baixa estatura ou redução da velocidade de crescimento é um importante sinal de que o estado de saúde da criança foi perturbado.

Devem ser investigadas para distúrbio do crescimento: 1) crianças com altura inferior ao percentil 2,5 da população de referência ou que apresentem escore de desvio-padrão da altura para idade e sexo (Z da altura) < -2; 2) crianças com altura dentro da faixa de normalidade, mas que apresentam desaceleração do crescimento; 3) crianças com altura menor que 1,5 desvio-padrão da altura familiar.

Anormalidades do crescimento estão associadas a diversas doenças que envolvem muitos sistemas e comprometem o crescimento de maneira distinta. Apesar da complexidade, há diagnósticos que podem ser identificados por anamnese e exame físico.

É importante realizar a correta avaliação antropométrica (medida de altura de pé e sentada, perímetro cefálico e peso), sempre avaliar a velocidade de crescimento e realizar exame físico detalhado para identificar sinais clínicos associados a doenças que cursam com baixa estatura.

A avaliação do eixo GH/IGF-1 é imperativo para afastar deficiência de GH (DGH) em crianças com baixa estatura nas quais outras doenças crônicas foram descartadas. A avaliação do eixo GH/IGF-1 deve ser feita primeiramente pela análise dos níveis de IGF-1 e IGFBP-3 para sexo e idade. Nos casos em que estes peptídeos estejam reduzidos ou nos casos com suspeita clínica forte, deve-se realizar a avaliação direta da secreção de GH por meio de testes de estímulos.

Toda criança com dois testes de estímulo de GH não responsivos é diagnosticada como sendo DGH, de modo que deve ser avaliado o restante da função hipofisária e a anatomia da região hipotálamo-hipofisária por meio de ressonância magnética.

O tratamento com rhGH é mais efetivo em crianças com DGH, mas também é uma opção terapêutica para correção da baixa estatura em crianças com síndrome de Turner, síndrome de Noonan, defeito do SHOX, nascidas pequenas para idade gestacional e com baixa estatura idiopática.

O tratamento é seguro, de alto custo e apresenta grande variabilidade de resposta entre os indivíduos que não apresentam DGH.

Referências bibliográficas

1. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. Nature. 2003;423:332-6.
2. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. Endocr Rev. 2006;27:141-69.
3. Kopchick JJ, Andry JM. Growth hormone (GH), GH receptor, and signal transduction. Mol Genet Metab. 2000;71:293-314.
4. Martinelli CE Jr., Custodio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Physiology of the GH-IGF axis. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52:717-25.
5. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, Ackert-Bicknell CL, Wu Y, Liu J-L et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. J Clin Invest. 2002;110:771-81.
6. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds.). Williams textbook of endocrinology. 9. ed. Philadelphia: 1998. p.1427-507.
7. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. Pediatrics. 2002;109:45-60.
8. de Onis M, Garza C, Victora CG. The WHO Multicentre Growth Reference Study: strategy for developing a new international growth reference. Forum Nutr. 2003;56:238-40.
9. Silva DA, Pelegrini A, Petroski EL, Gaya AC. Comparison between the growth of Brazilian children and adolescents and the reference growth charts: data from a Brazilian project. J Pediatr (Rio J). 2010;86:115-20.
10. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I. Arch Dis Child. 1966;41:454-71.
11. Gerver WJ, Bruin R. Paediatric morphometrics – A reference manual. 2.ed. Maastricht: Universitaire Pers Maastricht, 2001.

12. Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EG, Costalonga EF, Baldin AD, Braz AF et al. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. Horm Res Paediatr. 2013;80:449-56.
13. Jorge AA, Marchisotti FG, Montenegro LR, Carvalho LR, Mendonca BB, Arnhold IJ. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:1076-80.
14. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. Lancet. 2004;363:1977-87.
15. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz R, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res. 2001;11:137-65.
16. França MM, Oliveira SB, Costalonga EF, Arnhold IJ. Deficiência isolada de GH por deleção do gene *GH1*. In: Mendonca BB, Arnhold IJ (eds.). Investigação da baixa estatura: do fenótipo ao genótipo. São Paulo: Atheneu, 2012. p.85-92.
17. Osorio MG, Marui S, Jorge AA, Latronico AC, Lo LS, Leite CC et al. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 genes. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:5076-84.
18. Franca MM, Jorge AA, Carvalho LR, Costalonga EF, Otto AP, Correa FA et al. Relatively high frequency of non-synonymous GLI2 variants in patients with congenital hypopituitarism without holoprosencephaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78:551-7.
19. David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hubner C, Clark AJ et al. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. Endocr Rev. 2011;32:472-97.
20. Scalco RC, Pugliese-Pires PN, Jorge AA. STAT5B deficiency: a new growth hormone insensitivity syndrome associated to immunological dysfunction. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013;57:333-8.
21. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. Endocr Rev. 2007;28:219-51.
22. Chernausek SD. Update: consequences of abnormal fetal growth. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:689-95.
23. Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, van Doorn J, Chen JW et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:2855-64.
24. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. N Engl J Med. 2003;349:2211-22.
25. Butler MG, Fogo AB, Fuchs DA, Collins FS, Dev VG, Phillips JA. Two patients with ring chromosome 15 syndrome. Am J Med Genet. 1988;29:149-54.
26. Leal AD, Canton APM, Montenegro LR, Coutinho DC, Arnhold IJP, Jorge AAD. Mutations in insulin-like growth factor receptor 1 gene (IGF1R) resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2011;55:541-9.
27. Eggermann T, Begemann M, Binder G, Spengler S. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:19.
28. Dias RP, Nightingale P, Hardy C, Kirby G, Tee L, Price S et al. Comparison of the clinical scoring systems in Silver-Russell syndrome and development of modified diagnostic criteria to guide molecular genetic testing. J Med Genet. 2013;50:635-9.
29. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K, Gaspar H, Chrzanowska KH, Ilyana H et al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF2--H19 domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. J Med Genet. 2009;46:192-7.
30. Medeiros-Neto G. Hipotireoidismo congênito no Brasil: Como era, como estamos, para onde vamos. São Paulo: Instituto da Tireoide, 2004.
31. Thyroid gland development and disease in infants and children. 2005. Accessed 2005, at www.thyroidmanager.org/Chapter15/15-frame.htm.
32. Savage MO, Scommegna S, Carroll PV, Ho JT, Monson JP, Besser GM et al. Growth in disorders of adrenal hyperfunction. Horm Res 2002;58 Suppl 1:39-43.
33. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012;41:793-803.
34. Singh J, Moghal N, Pearce SH, Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets. Arch Dis Child. 2003;88:403-7.
35. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. 2008;122:398-417.
36. Reis MTA, Cattani A, Mendonca BB, Correa PHS, Martin RM. A novel GNAS mutation in an infant boy with pseudohypoparathyroidism type Ia and normal serum calcium and phosphate levels. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2010;54:728-31.
37. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. Current Opinion in Endocrinology Diabete and Obesity. 2012;19:443-51.
38. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96:3020-30.
39. Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, Grossman AB, Jacquet P, Enjalbert A et al. Imprinting of the G(s)alpha gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. J Clin Invest 2001;107:R31-6.
40. Germain-Lee EL, Groman J, Crane JL, Jan de Beur SM, Levine MA. Growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type 1a: another manifestation of multihormone resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:4059-69.
41. Jorge AA, Malaquias AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Noonan syndrome and related disorders: a review of clinical features and mutations in genes of the RAS/MAPK pathway. Horm Res. 2009;71:185-93.
42. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. Lancet. 2013;381:333-42.
43. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, Arnhold IJ, Mendonca BB, Bertola DR et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan--like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. Am J Med Genet A 2012;158A:2700-6.
44. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E994-1003.
45. Saenger P, Wikland AK, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3061-9.
46. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:10-25.
47. Jorge AA, Souza SC, Nishi MY, Billerbeck AE, Libório DC, Kim CA et al. SHOX mutations in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66:130-5.
48. Jorge AA, Nishi MY, Funari MF, Souza SC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Short stature caused by SHOX gene haploinsufficiency: from diagnosis to treatment. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52:765-73.
49. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Endocr Rev. 2000;21:23-39.
50. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4210-7.
51. Vasques GA, Arnhold IJ, Jorge AA. Role of the natriuretic peptide system in normal growth and growth disorders. Horm Res Paediatr. 2014;82:222-9.
52. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3990-3.
53. Costalonga EF, Jorge AA, Mendonca BB, Arnhold IJ. Mathematical models for predicting growth responses to growth hormone replacement therapy. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52:839-49.

54. Braz AF, Costalonga EF, Trarbach EB, Scalco RC, Malaquias AC, Guerra-Junior G et al. Genetic predictors of long-term response to growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency and Turner syndrome: the influence of a SOCS2 polymorphism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E1808-13.
55. Souza FM, Collett-Solberg PF. Adverse effects of growth hormone replacement therapy in children. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011;55:559-65.
56. GH Research Society. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1868-70.
57. Poidvin A, Touze E, Ecosse E, Landier F, Béjot Y, Giroud M et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. Neurology 2014;83:780-6.
58. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achived? J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:4307-16.
59. Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: a review of the evidence. Horm Res Paediatr. 2014.
60. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E1383-92.
61. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156:230-40.
62. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. BMJ. 2011;342:c7157.
63. Ranke MB, Grauer ML, Kistner K, Blum WF, Wollmann HA. Spontaneous adult height in idiopathic short stature. Horm Res. 1995;44:152-7.
64. Saggese G, Federico G, Barsanti S, Fiore L. The effect of administering gonadotropin-releasing hormone agonist with recombinant-human growth hormone (GH) on the final height of girls with isolated GH deficiency: results from a controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1900-4.
65. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. N Engl J Med. 2003; 348:908-17.
66. Kamp GA, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L et al. A randomized controlled trial of three years growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in children with idiopathic short stature and intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:2969-75.
67. Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;64:510-3.
68. Wit JM, Hero M, Nunez SB. Aromatase inhibitors in pediatrics. Nat Rev Endocrinol. 2011;8:135-47.
69. Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, Kuntze J, Underwood LE. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:902-10.

5 Regulação Hipotálamo-hipofisária

Andrea Glezer
Marcello Delano Bronstein

SUMÁRIO

Introdução e definições

As conexões entre o hipotálamo e a hipófise anterior representam a interface entre o sistema nervoso central e o sistema endócrino. O hipotálamo secreta fatores estimulatórios e inibitórios sobre a hipófise anterior, a fim de regular o ritmo e a secreção dos hormônios hipofisários, que, por sua vez, são responsáveis pelo controle de outras glândulas endócrinas, como a tireoide, as gônadas e as suprarrenais. A disfunção da secreção e da pulsatilidade dos hormônios hipofisários pode ser avaliada por meio de dosagens hormonais e de testes estimulatórios e/ou inibitórios. O presente capítulo resume os principais testes diagnósticos para avaliação da função da hipófise anterior.

No ser humano, a hipófise, ou glândula pituitária, é composta por dois lobos de origem embrionária distinta: o lobo anterior ou adeno-hipófise, que representa 80% do volume hipofisário total, e o lobo posterior ou neuro-hipófise.

A adeno-hipófise é constituída em sua maioria por células secretoras, classificadas de acordo com sua produção hormonal em: células secretoras de hormônio de crescimento (GH), de hormônios gonadotróficos (LH e FSH), de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), de hormônio tireotrófico (TSH) e de prolactina (PRL). A secreção adeno-hipofisária está sob o controle dos hormônios hipotalâmicos estimuladores do GH (GHRH), das gonadotrofinas (GnRH), do ACTH (CRH), do TSH (TRH) e dos inibidores (dopamina e somatostatina), que atingem a adeno-hipófise pelo sistema vascular portal hipotálamo-hipofisário. A secreção hipotalâmica hormonal basal é determinada por um ritmo de origem central, em geral pulsátil, cuja amplitude e frequência dependem de uma série de outros fatores, como o ciclo sono-vigília. Os ritmos de secreção hormonal podem ser descritos como ultradianos (menores que um dia), circadianos (de aproximadamente 24 horas) e infradianos (mais longos que 24 horas). Os hormônios liberados pelas glândulas periféricas regulam a secreção hipofisária, por meio da chamada alça regulatória curta, e hipotalâmica, pela chamada alça regulatória longa. A própria secreção hipofisária pode interferir em sua função, por meio da alça regulatória ultracurta, bem como outros fatores, como estresse, estado nutricional e doenças graves. O eixo hipotálamo-hipófise-glândula-alvo está representado na Figura 1.

A seguir, serão detalhados os principais testes laboratoriais utilizados para a avaliação de cada hormônio da hipófise anterior.

Hormônio corticotrófico (ACTH)

O ACTH é um hormônio peptídico secretado pelos corticotrofos, cuja função é estimular a secreção de glicocorticoides, mineralocorticoides e esteroides androgênicos no córtex suprarrenal.

A secreção do ACTH e do cortisol apresentam um ritmo circadiano, com valores mais altos pela manhã, entre 6 e 9 horas, com queda progressiva ao longo do dia[1].

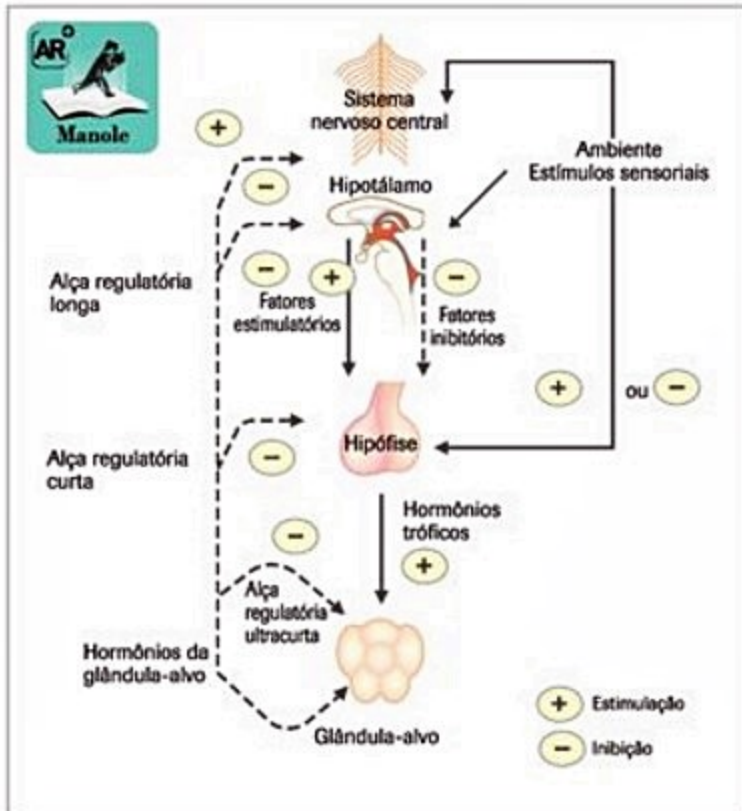



Figura 1. Esquema representativo do eixo hipotálamo-hipófise--glândula-alvo.

Figura 2. Esquema representativo do eixo hipotálamo-hipófise--adrenal.

A secreção do ACTH encontra-se sob o tônus estimulatório do CRH, mas, além deste, há outros fatores estimulatórios, como a vasopressina, o estresse de várias naturezas (p. ex., hipoglicemia aguda) e a depressão. A regulação da secreção do ACTH ocorre por meio de alças de retroalimentação negativa ultracurta, curta e longa, ou seja, esse hormônio inibe a própria secreção e a do CRH, e os glicocorticoides inibem a secreção de ACTH induzida por CRH[2]. O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal está representado na Figura 2.

As disfunções da secreção do ACTH caracterizam-se por hipersecreção, como no caso da doença de Cushing, ou por hipossecreção, como na insuficiência suprarrenal secundária.

Deficiência de ACTH

Na insuficiência suprarrenal secundária, os sintomas de choque e crise suprarrenal raramente são vistos, uma vez que o setor mineralocorticoide é preservado. Os achados laboratoriais gerais são hiponatremia, por vezes hipercalemia, hipoglicemia e níveis de TSH um pouco elevados. O diagnóstico laboratorial de insuficiência suprarrenal secundário caracteriza-se por cortisol sérico baixo e ACTH sérico inapropriadamente normal ou baixo.

Cortisol

Em pacientes criticamente doentes, o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal encontra-se bastante ativado, e o nível de corte para excluir insuficiência suprarrenal para um valor sérico randômico de cortisol é de 25 mcg/dL (700 nmol/L); valores inferiores na presença de suspeita clínica indicam teste estimulatório[4]. Para outros autores, o valor basal de cortisol menor que 34 mcg/dL e o incremento menor que 9 mcg/dL no teste da cortrosina com 250 mcg identificam pacientes graves com insuficiência suprarrenal relativa e alta mortalidade, que se beneficiam com o tratamento com glicocorticoides[5].

ACTH

O nível plasmático basal de ACTH deve ser dosado concomitantemente à dosagem de cortisol, e os cuidados na coleta são fundamentais para a credibilidade do valor dosado. Os valores normais de ACTH variam entre 20 e 80 pg/mL (de 4,5 a 18 pmol/L), e esse hormônio deve ser dosado por ensaio imunorradiométrico com duplo anticorpo[3]. O ACTH deve ser dosado preferencialmente antes do início da reposição de glicocorticoides e no máximo 24 horas após a última dose de um glicocorticoide de ação rápida, como a hidrocortisona. Níveis elevados de ACTH sugerem insuficiência suprarrenal primária, enquanto níveis reduzidos ou próximos do limite inferior normal sugerem insuficiência secundária ou terciária. Em pacientes com insuficiência suprarrenal primária, os níveis séricos de ACTH frequentemente se encontram acima de 100 pg/mL (22 pmol/L)[4].

Teste de tolerância a insulina (TTI)

A hipoglicemia, induzida pela administração da insulina, é um potente estímulo para secreção de ACTH e, portanto, de cortisol. O teste é realizado com a administração endovenosa de 0,1 U de insulina regular/kg, medindo-se a glicemia e o cortisol plasmático nos tempos -15, zero, 60, 90 e 120 minutos. A dose de insulina deve

ser corrigida para 0,05 U/kg, se houver forte suspeita de pan-hipopituitarismo, ou para 0,15 U/kg, se houver resistência à insulina, como na obesidade. O objetivo é atingir glicemia menor que 40 mg/dL, e, nesse momento, pode-se aplicar glicose 50% endovenosa para corrigir sintomas intensos de hipoglicemia, uma vez que o estímulo já foi realizado. O teste deve sempre ser realizado na presença de um médico. Na vigência de hipoglicemia, considera-se resposta adequada pico de cortisol maior que 18 mcg/dL (497 nmol/L)[6]. Respostas menores indicam insuficiência suprarrenal completa (resposta máxima menor do que 10 mcg/dL) ou parcial (resposta máxima entre 10 e 18 mcg/dL).

Esse teste é considerado padrão de referência para o diagnóstico de insuficiência suprarrenal, porém, pela possibilidade de causar sintomas neuroglicopênicos graves, ele está contraindicado em portadores de cardiopatia isquêmica, isquemia cerebral prévia e epilepsia. O TTI deve ser reservado para avaliação simultânea de deficiência de ACTH e GH, e no período pós-operatório imediato de cirurgia hipofisária (1 a 2 semanas após), quando apenas esse teste identifica resposta deficitária do ACTH.

Teste agudo da cortrosina

O princípio do teste agudo da cortrosina se baseia no fato de que, na deficiência de cortisol, ACTH ou CRH, as glândulas suprarrenais sofrem atrofia e não respondem ao estímulo agudo e único do ACTH. Em substituição ao ACTH, utiliza-se a cortrosina, ACTH sintético que contém os 24 primeiros aminoácidos dos 39 originais. A cortrosina deve ser administrada em *bolus* por via intramuscular ou endovenosa. Dosa-se o cortisol nos tempos zero e 60 minutos.

Inicialmente, o teste da cortrosina foi descrito com a dose de 250 mcg e padronizou-se o pico de cortisol maior que 18 mcg/dL como resposta normal. A contraindicação para o teste é alergia à droga, condição bastante rara. No entanto, o estímulo causado pela dose de 250 mcg é extremamente potente, sobrepujando os maiores estímulos de estresse na vida de um indivíduo, como a desfibrilação cardíaca. Por isso, alguns autores sugeriram que o teste com doses menores de cortrosina poderia aumentar a sensibilidade diagnóstica[7]. Contudo, recentemente, por meio de dados da literatura, reafirmou-se que o teste com 250 mcg é seguro para exclusão de insuficiência suprarrenal secundária clinicamente significativa[8]. A coleta de cortisol deve ser realizada nos tempos zero, 20 e 30 minutos após a aplicação, sendo, em geral, a resposta máxima em 30 minutos e com pico de cortisol maior do que 18 mcg/dL[7,9,10].

Esse teste não é adequado para indivíduos recém-submetidos à cirurgia hipofisária, uma vez que pode haver resposta ao estímulo se a insuficiência suprarrenal secundária for recente e não houver tempo para a atrofia das suprarrenais. Portanto, em um intervalo de tempo menor que 6 semanas após esse tipo de cirurgia, deve-se proceder ao TTI[4] (Figura 3).

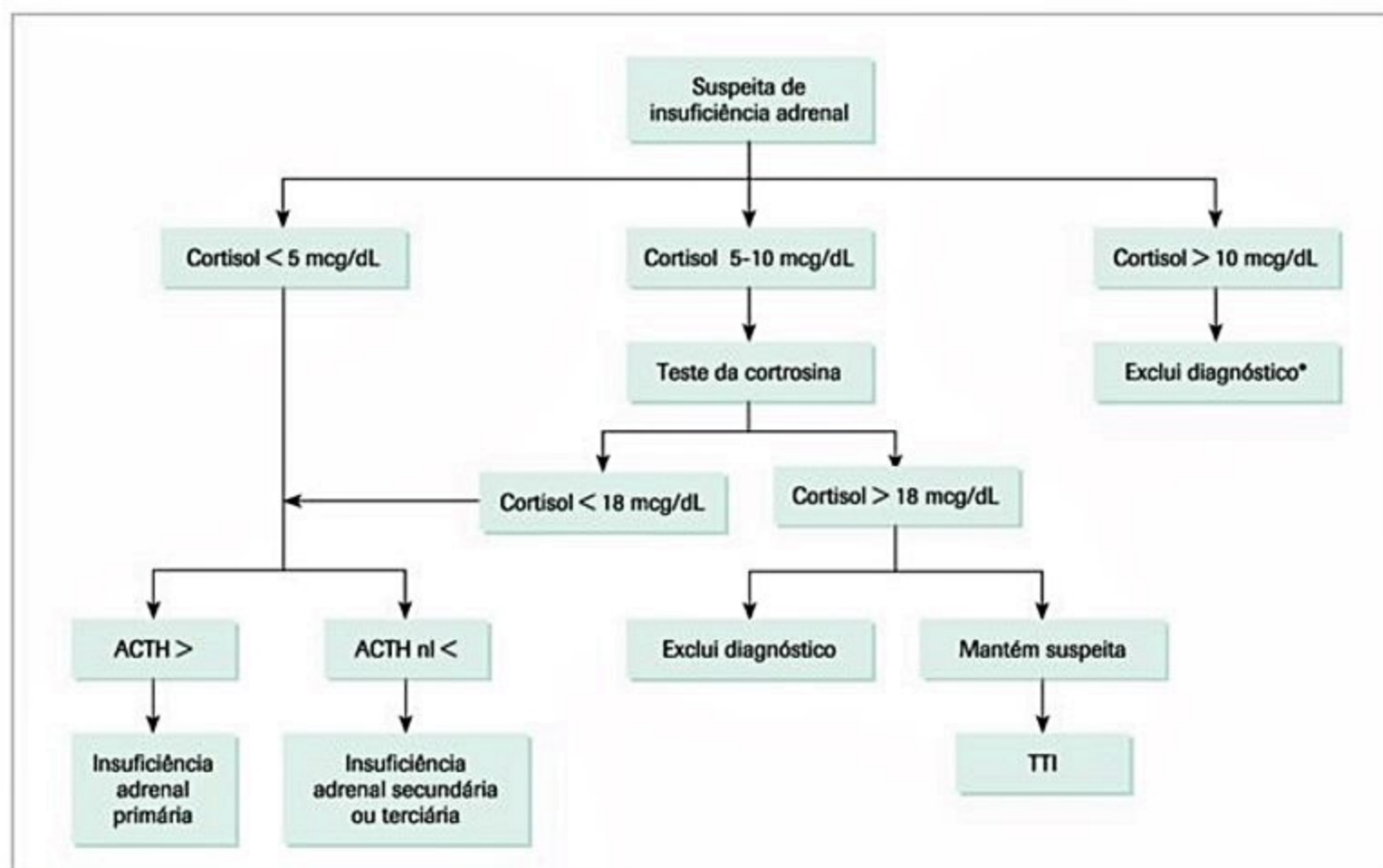



Figura 3. Investigação de insuficiência adrenal.

*Em pacientes gravemente doentes, cortisol sérico acima de 25 mcg/dL exclui o diagnóstico[4].

Teste do CRH

O teste de CRH tem por objetivo diagnosticar a insuficiência suprarrenal e localizá-la como primária, secundária ou terciária. Esse teste apresenta alto custo e raramente é realizado na prática clínica. Pode ser utilizado como padrão-ouro se houver contraindicações para a realização do TTI. Administra-se CRH ovino sintético intravenoso, na dose de 1 mcg/kg, e faz-se a dosagem de cortisol e ACTH das amostras de sangue dos tempos -15, 0, 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos. Em indivíduos normais, o pico de ACTH ocorre aos 15 minutos, e do cortisol, dos 30 aos 60 minutos. Esse teste pode causar leve rubor, encurtamento da respiração, taquicardia e hipotensão. Para alguns autores, 95% dos pacientes normais apresentam incremento do ACTH em 2 a 4 vezes, atingindo pico entre 20 e 100 pg/mL (de 4,4 a 22 pmol/L) entre os tempos 10 e 30 minutos, enquanto o pico de cortisol situa-se entre 20 e 25 mcg/dL (de 550 a 690 nmol/L), nos tempos 30 a 60 minutos. Outros autores propõem um incremento do cortisol de 20% ou mais como resposta adequada[6].

Excesso de ACTH

Em geral, a hipersecreção de ACTH é causada por um adenoma hipofisário secretor de ACTH (doença de Cushing) e, mais raramente, por secreção ectópica de ACTH ou de CRH. Nessas situações, deve-se demonstrar a presença do hipercortisolismo por meio de 2 a 3 coletas adequadas de cortisol urinário em 24 horas que resultem elevadas, e de testes que identifiquem a perda do ritmo circadiano de cortisol. Dosagens randômicas de cortisol sérico não auxiliam no diagnóstico[6], porém o cortisol salivar coletado adequadamente às 23 horas apresenta boa correlação com o cortisol sérico coletado à meia-noite e, atualmente, é considerado o teste de triagem na avaliação da síndrome de Cushing[11].

Hormônio tireotrófico (TSH)

O TSH regula a síntese e a secreção dos hormônios tireoidianos e aumenta o volume da glândula tireoide e sua vascularização[6].

A secreção do TSH é pulsátil, caracterizada por pico noturno e nadir vespertino[12]. Tal secreção é regulada primordialmente pela estimulação do TRH e pela inibição dos hormônios tireoidianos. Na hipófise, a enzima 5-deiodinase converte T_4 em T_3, e este último é o principal fator regulador da secreção de TSH. O segundo fator inibidor mais importante é a somatostatina, seguida da dopamina e do estado de hipercortisolismo[6]. O estresse estimula a secreção de somatostatina, inibindo, portanto, a secreção de TSH, mecanismo que pode explicar as alterações dos níveis de hormônios tireotróficos e tireoidianos encontradas nos pacientes gravemente doentes[6]. A exposição ao frio e a ativação do sistema adrenérgico estimulam a secreção de TRH, enquanto a desnutrição e a anorexia nervosa inibem o eixo hipófise-tireoide[6].

O TSH é formado pelas subunidades alfa e beta, assim como os hormônios gonadotróficos, o hormônio placentário e a gonadotrofina coriônica. A subunidade alfa é estrutura comum a todos esses hormônios, e a subunidade beta confere a especificidade. Após secreção, o TSH sofre glicosilação, processo importante para sua atividade biológica e dependente de TRH[6]. A Figura 4 representa o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.

A dosagem de TSH e T_4 livre é suficiente para avaliar o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide na maior parte dos indivíduos. As dosagens séricas de T_4 e T_3 livres demonstram a situação de eutireoidismo, hipo ou hipertireoidismo. Em pacientes com hipotireoidismo, o TSH sérico elevado diagnostica a origem tireoidiana, e o TSH normal ou baixo indica origem hipofisária ou hipotalâmica. Em pacientes com hipertireoidismo, o TSH sérico suprimido indica origem tireoidiana, enquanto o TSH normal ou elevado levanta as hipóteses de resistência a hormônios tireoidianos ou adenoma hipofisário secretor de TSH; ambas as situações são pouco frequentes. A partir dos ensaios de terceira geração para dosagens de TSH, o teste do TRH tornou-se de pouca utilidade[13].

Teste do TRH

O teste do TRH avalia a reserva de secreção de TSH e a retroalimentação negativa dos hormônios tireoidianos. Atualmente, esse teste é útil em apenas duas situações:

1. Na avaliação de pacientes com hormônios tireoidianos elevados e TSH normal ou elevado, nos quais a ausência de resposta é compatível com hipertireoidismo

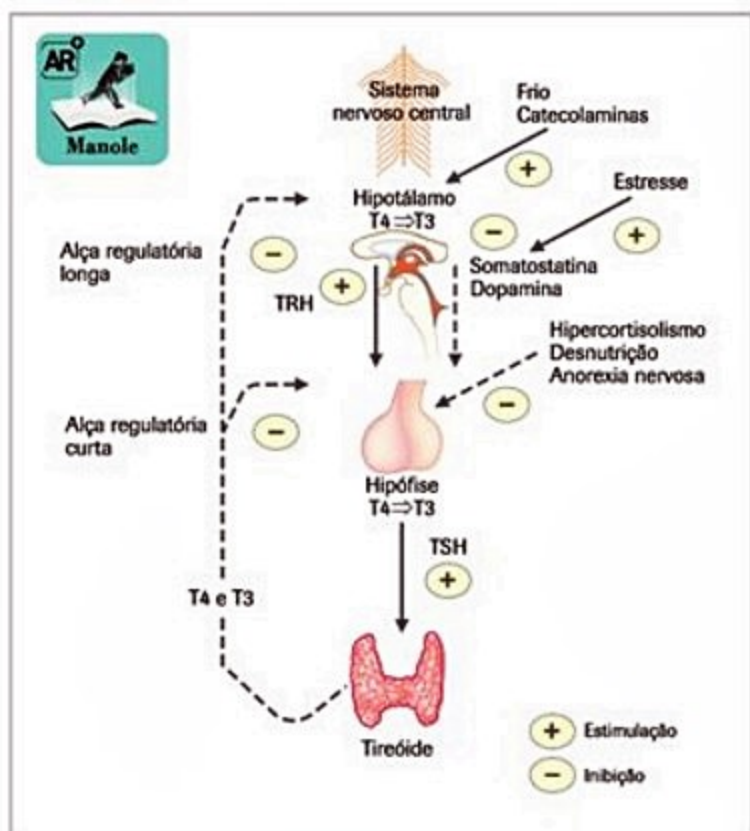



Figura 4. Esquema representativo do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.

ou adenoma hipofisário secretor de TSH, e a presença de resposta é compatível com resistência a hormônios tireoidianos.

2. Em pacientes com hormônios tireoidianos baixos e dosagem de TSH normal ou baixa, nos quais o teste é útil para diferenciar hipotireoidismo hipofisário do hipotalâmico[6].

Hormônio de crescimento (GH)

O hormônio de crescimento (GH) promove crescimento linear, aumento da síntese proteica, redução do catabolismo proteico, mobiliza a gordura como a principal fonte energética e, em excesso, dificulta a ação da insulina[13]. O GH estimula a produção de fatores de crescimento, em especial o fator de crescimento insulina-símile tipo I (IGF-I), cuja principal produção é hepática. Muitas das ações do GH ocorrem indiretamente via IGF-I.

A secreção de GH apresenta ritmo ultradiano, com poucos pulsos de baixa amplitude durante o dia, e maior frequência e amplitude durante o sono[14].

A secreção de GH está sob duplo controle hipotalâmico: estimulatório do GHRH e inibitório da somatostatina. Mais recentemente, descobriu-se que a grelina é fator estimulador da secreção de GH, cujo efeito é sinérgico com GHRH[15]. Outros fatores, como o estresse e o exercício, também promovem a liberação de GH.

O GH inibe a secreção de GHRH e estimula a de somatostatina. O IGF-I também faz uma alça de retroalimentação negativa em nível hipofisário e hipotalâmico[6]. A Figura 5 representa o eixo hipotálamo-hipófise-IGF-I.

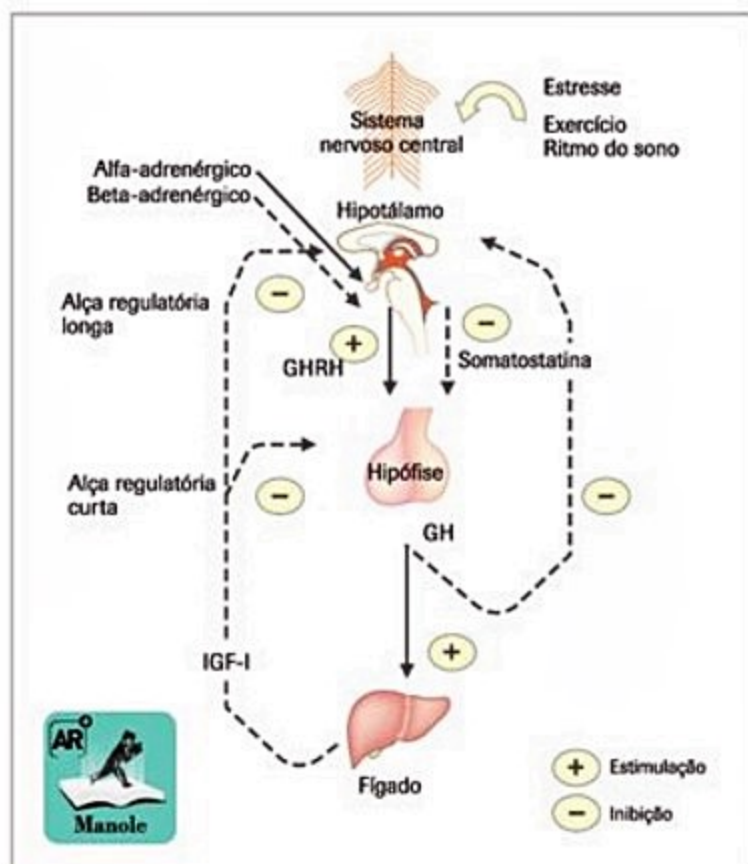



Figura 5. Esquema representativo do eixo hipotálamo-hipófise-IGF-I.

A dosagem sérica de GH randômica apresenta pouco valor diagnóstico, uma vez que sua secreção é pulsátil e noturna. Portanto, a dosagem sérica de IGF-I e os testes de estímulo e supressão de GH são fundamentais para o diagnóstico de deficiência ou excesso de secreção de GH[16].

Testes de estímulo na avaliação da suspeita de deficiência de GH

1. Teste da clonidina: a clonidina é um agonista alfa-adrenérgico, e o estímulo para secreção de GH provavelmente ocorre via GHRH. Após jejum de 8 horas, administra-se clonidina via oral, na dose de 0,1 mg/m^2 de superfície corpórea. A coleta de sangue para dosagem de GH se faz nos tempos 60, 90 e 120 minutos. Esse teste é validado apenas para crianças e considerado positivo se o pico de GH for menor que 3,3 ng/mL (sensibilidade de 100% e especificidade de 93% para o diagnóstico de deficiência de GH)[17]. Os efeitos colaterais são sonolência e hipotensão postural[18].

2. Teste de tolerância à insulina (TTI): esse teste é considerado padrão de referência para o diagnóstico de deficiência de GH há muito tempo. A hipoglicemia, obtida por infusão de insulina, diminui o tônus somatostatinérgico e promove estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos, resultando no aumento de secreção de GH. Após jejum de 8 horas, administra-se insulina na dose de 0,1 U/kg (ou 0,05 U/kg se houver forte suspeita clínica de deficiência de GH) por via endovenosa. Utilizando um valor de corte de 5 ng/mL, a acurácia do teste é de 100%, enquanto para um valor de corte de 10 ng/mL, a acurácia é de 85%[16,19]. Com a utilização de testes monoclonais cada vez mais sensíveis, o valor de corte utilizado modificou-se, mas continua variável, de acordo com o teste utilizado.

3. Teste do GHRH e arginina: a infusão de arginina inibe a secreção de somatostatina, estimulando então a secreção de GH[18], e a acurácia do teste com arginina aumenta quando se utiliza o GHRH concomitantemente. Utiliza-se 1 mcg/kg de GHRH infusão venosa em 30 minutos e 0,5 g/kg de arginina (dose máxima de 20 g). Deve-se realizar a coleta de sangue para dosagem de GH a cada 30 minutos, até 2 horas após a infusão endovenosa.

4. Teste do glucagon: o glucagon estimula a secreção de GH, e o pico de secreção depende da via de administração de 1 mg da droga: endovenosa ou intramuscular. Os efeitos colaterais são náuseas, vômitos e dores abdominais. A coleta de sangue para dosagem de GH é realizada até 180 minutos após a administração da medicação.

5. Teste do GHRH e GHRP-6: GHRP-6 é um hexapeptídeo sintético que aumenta a secreção de GH por diminuir o efeito da somatostatina. Administra-se GHRH na dose de 1 mcg/kg e a mesma dose de GHRP-6 por via endovenosa. Faz-se a dosagem de GH a cada 15 minutos, até completar 60 minutos após a administração da medicação. Rubor facial pode ocorrer como efeito colateral.

Várias publicações demonstram que os testes do GHRH-arginina, do glucagon e com GHRH-GHRP-6 são úteis para o diagnóstico de deficiência de GH, mas, em razão das

diversas caraterísticas, exceto seu alto custo, podem ser considerados os testes de escolha para a avaliação da reserva de secreção de GH em adultos. O valor de corte utilizado para todos os testes, com exceção do glucagon, é de 7 a 10 ng/mL; para o teste do glucagon, o valor de corte é de 3 ng/mL[18,20].

Em geral, nas crianças com deficiência de GH, os níveis séricos de IGF-I e de uma de suas proteínas de ligação, a IGFBP-3, estão abaixo de 2 DP dos valores normais considerados para sexo e idade. A sensibilidade e a especificidade diagnósticas para IGF-I nesses valores são de 71 e 72%, respectivamente. O diagnóstico de deficiência de GH não se baseia em apenas um teste, mas na combinação de quadro clínico com o teste de estímulo[19].

Na ausência de outras deficiências hipofisárias, dois testes provocativos são necessários para o diagnóstico de deficiência de GH em crianças. Naquelas com patologia conhecida do sistema nervoso central, antecedente de radioterapia, defeito genético conhecido ou deficiência hipofisária múltipla, apenas um teste é necessário para o diagnóstico[19]. Utiliza-se o valor de corte de 3,2 ng/mL de GH para o diagnóstico.

A deficiência de GH em adultos é uma condição patológica bem estabelecida, cujo tratamento apresenta benefícios metabólicos para os indivíduos considerados deficientes graves, ou seja, com pico de GH no teste estimulatório menor que 3 ng/mL. O nível sérico de IGF-I é normal em cerca de 50% dos adultos com deficiência de GH, e frequentemente os testes estimulatórios são necessários.

Testes de supressão na avaliação da suspeita de excesso de GH

Segundo o consenso de acromegalia de 2000[21], na suspeita de acromegalia/gigantismo, deve-se coletar amostra de sangue para dosagem de GH (jejum ou randômico) e de IGF-I basais. Quando o GH basal for menor do que 0,4 mg/L e o IGF-I for normal para idade e sexo, o diagnóstico de acromegalia pode ser excluído. Nos pacientes em que o diagnóstico de acromegalia não pode ser afastado, está indicada a realização do teste de tolerância à glicose oral.

Teste de tolerância à glicose oral (TTGO)

Após jejum de 8 horas e punção venosa, administram-se 75 g de glicose via oral e são realizadas coletas de amostras de sangue a cada 30 minutos, até o tempo 120, para dosagem de glicose e GH[21]. A resposta fisiológica é a supressão do GH na presença de hiperglicemia. Se não houver supressão do GH para valores menores que 1 mg/L, na presença de IGF-I acima do valor de referência, faz-se o diagnóstico de acromegalia[22].

Prolactina (PRL)

A principal função da PRL no ser humano é promover o desenvolvimento adicional da glândula mamária e garantir a galactopoiese.

A secreção de PRL é caracterizada por um ritmo de perfil circadiano, com aumento no início do sono e pico no início da manhã[13].

Ao contrário dos outros hormônios hipofisários, a secreção da PRL é controlada principalmente por um tônus inibitório dopaminérgico. Situações que causem desconexão entre o hipotálamo e a hipófise, como cirurgia ou a presença de tumor, promovem a liberação da secreção de PRL por impedirem que a dopamina atinja os lactotrofos. Entre os principais estímulos para a liberação da PRL estão o estrogênio, o estresse, a sucção mamária, a serotonina, o TRH e o VIP (*vasoactive intestinal peptide*). Aproximadamente 75% da PRL é metabolizada pelo fígado e 25% pelos rins, portanto, a insuficiência hepática e a renal são causas de hiperprolactinemia. O hipotireoidismo primário também causa hiperprolactinemia por aumento do TRH[12]. A Figura 6 representa o eixo hipotálamo-hipófise-prolactina.

Os valores normais de PRL dependem do método empregado, e utilizando-se imunoensaio de nosso serviço, os valores normais máximos são 10 ng/mL em homens e 15 ng/mL em mulheres. Níveis de prolactina entre 20 e 200 ng/mL podem ser encontrados em qualquer causa de hiperprolactinemia, enquanto níveis acima de 200 ng/mL sugerem macroadenoma hipofisário produtor de PRL.

A PRL apresenta diversas isoformas que podem ser classificadas de acordo com seu peso molecular em monomérica (23 kd), dimérica (48 a 56 kd) e macroprolactina (> 100 kd). Em geral, a isoforma predominante é a

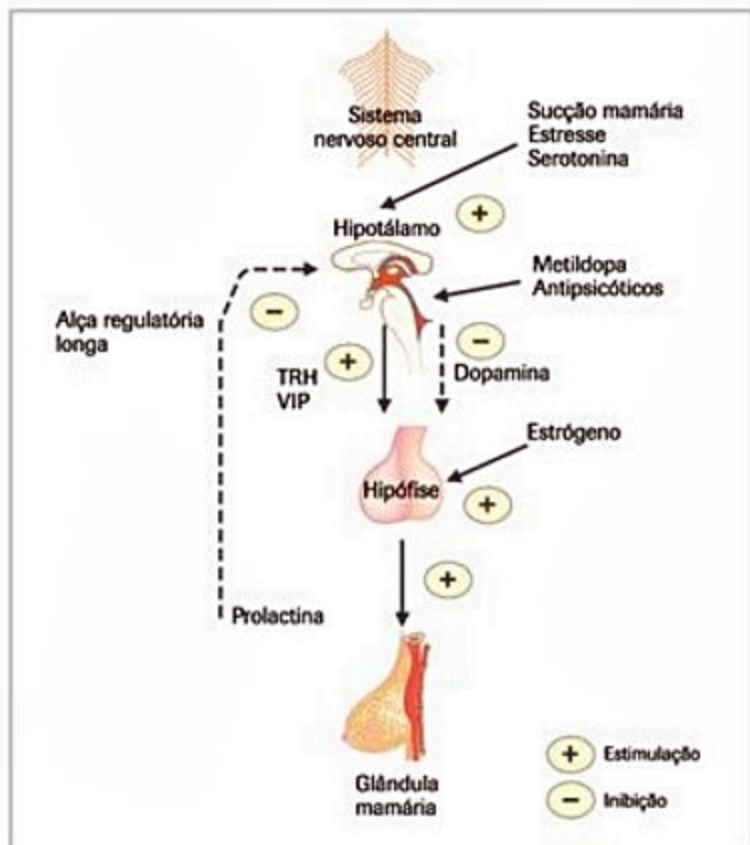



Figura 6. Esquema representativo do eixo hipotálamo-hipófise-prolactina.

monomérica, biologicamente ativa. No entanto, aproximadamente 25% dos pacientes com hiperprolactinemia apresentam como isoforma predominante a macroprolactinemia, situação denominada macroprolactinemia. A maior parte desses pacientes é pauci ou assintomática, e, em situações como esta de dissociação clínico-laboratorial, a investigação de macroprolactinemia é necessária[23].

Pesquisa de macroprolactina

O exame de rastreamento para pesquisa de macroprolactina é a precipitação com polietilenoglicol (PEG). Procede-se à dosagem de PRL sérica e no sobrenadante do soro tratado com PEG, que precipita inespecificamente substâncias de alto peso molecular, como a macroprolactina. Quanto maior for a presença de macroprolactina no soro, maior será a precipitação e, portanto, menor a recuperação de PRL no sobrenadante. A recuperação menor que 30% diagnostica macroprolactinemia, e a precipitação maior que 65% a exclui[24]. Valores intermediários são inconclusivos, e, nesses casos, apenas a cromatografia, método padrão de referência, pode diferenciar a contribuição de cada isoforma para o total de PRL. No entanto, a cromatografia é um método trabalhoso e custoso[24,25].

Efeito gancho

Os níveis séricos de PRL muito elevados, acima de 5.000 ng/mL, podem estar subestimados, por saturação de anticorpos de captura utilizados nos ensaios imunométricos. Esse fenômeno é denominado "efeito gancho". É fundamental reconhecer tal possibilidade porque essa armadilha laboratorial pode mascarar um macroadenoma hipofisário produtor de PRL, modificando a conduta terapêutica a ser adotada[26].

Teste do TRH

Esse teste avalia a reserva da secreção de PRL. Após a administração endovenosa de 200 mcg de TRH, procede-se à coleta de sangue para dosagem de PRL nos tempos 15, 30 e 60 minutos. A resposta é considerada normal quando a PRL se eleva de 2,5 a 10 vezes o valor basal[27]. Sua utilidade prática é pequena e não se presta ao estudo da etiologia da hiperprolactinemia.

Hormônio luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH)

O LH e o FSH são glicoproteínas compostas por subunidades alfa e beta. Eles são secretados pelas mesmas células, os gonadotrofos. O LH estimula a síntese de testosterona nos homens e a síntese de estrogênio e progesterona nas mulheres, enquanto o FSH estimula o crescimento testicular e a maturação dos espermatozoides[6].

A secreção de LH e de FSH ocorre de forma pulsátil e varia de acordo com sexo e faixa etária. Durante o ciclo menstrual, a secreção de LH aumenta gradualmente na fase folicular, com pico no meio do ciclo e queda da secreção durante a fase luteal. A secreção de FSH aumenta progressivamente do final da fase luteal ao início da fase folicular do próximo ciclo, quando diminui; apresenta um pico no meio do ciclo, de menor intensidade que o LH, e diminui novamente durante o início da fase luteal[6] (Figura 7).

A secreção de LH e FSH é controlada pelo GnRH e pela retroalimentação dos esteroides e peptídeos (inibina) gonadais. A secreção do GnRH, por sua vez, depende da idade e do sexo do indivíduo. Na infância, a pulsatilidade do hormônio hipotalâmico liberador das gonadotrofinas (GnRH ou LHRH) é ativa até os 6 a 12 meses. A secreção dos hormônios gonadotróficos decresce após os 2 anos de vida e permanece baixa até o início da puberdade, quando o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é reativado. Os mecanismos que causam essa ativação não são totalmente conhecidos, porém acredita-se que a diminuição de neurotransmissores inibidores dos neurônios produtores de GnRH, como ácido gama-aminobutírico, e o aumento de neurotransmissores estimuladores, como o glutamato e a metsatina (kisspeptina), juntamente com a ação da leptina, possam estar envolvidos[28]. Nas mulheres, após a menopausa, há nova elevação das gonadotrofinas, estabelecendo um estado de hipogonadismo hipergonadotrófico.

A secreção fisiológica de GnRH é pulsátil e o mecanismo regulatório dos hormônios esteroidais sexuais sobre o LH e o FSH pode ser estimulatório, como o estradiol, que estimula o LH no período ovulatório, ou inibitório, como o estradiol que inibe o LH e o FSH, e a testosterona que inibe o LH[5]. A Figura 8 representa o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Apesar da pulsatilidade do LH em homens, sua variação é menor que a das mulheres, e uma dosagem pode ter maior significado na avaliação diagnóstica. Nas mulheres, as variações de LH e FSH durante o ciclo menstrual são grandes e devem ser interpretadas de acordo com a fase do ciclo. A documentação de ciclos menstruais regulares e de níveis séricos de progesterona compatíveis com fase ovulatória e luteal exclui qualquer disfunção go-

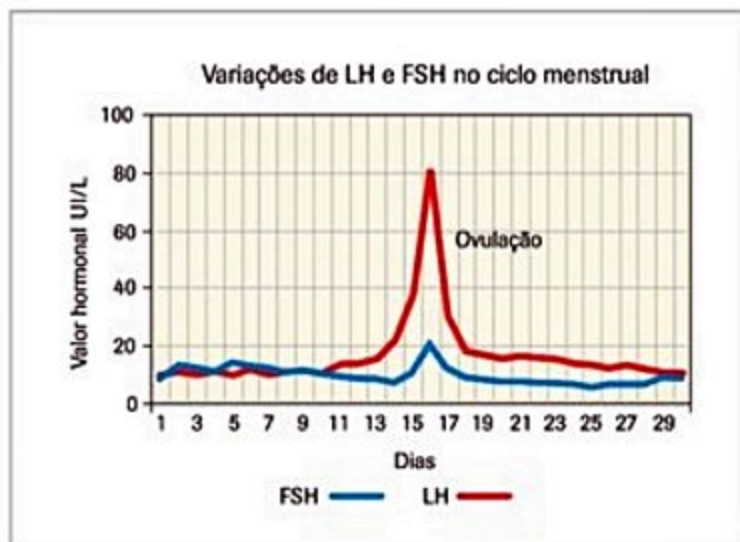



Figura 7. Representação gráfica das variações de LH e FSH durante o ciclo menstrual.

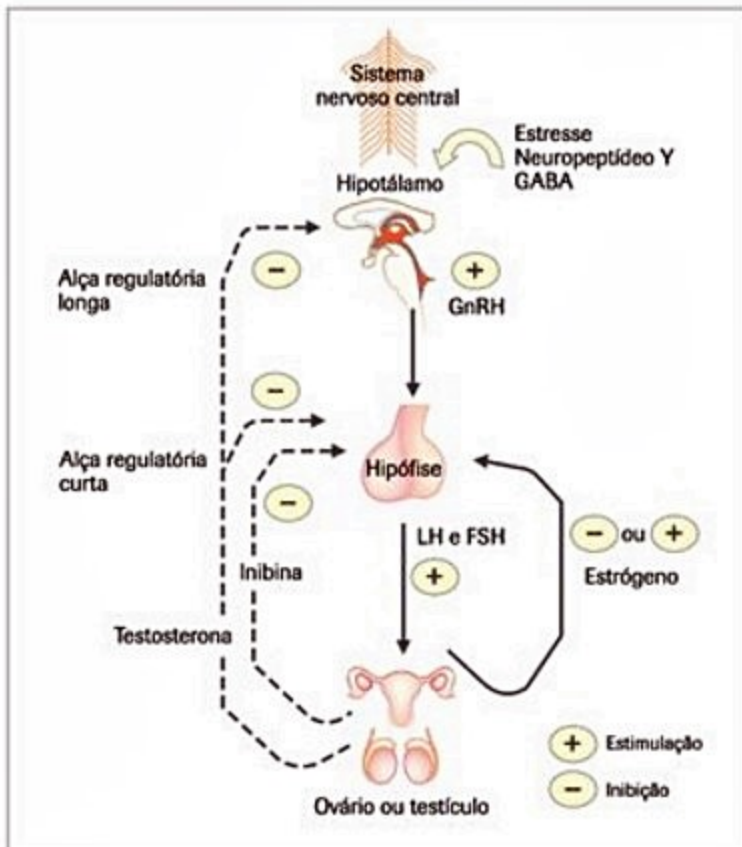



Figura 8. Esquema representativo do eixo hipotálamo-hipófise--gônada.

nadal. Os adenomas hipofisários produtores de gonadotrofinas são raros, e as patologias por deficiência de secreção de LH e FSH, mais comuns.

Dosagem de LH e FSH

O quadro clínico decorrente da deficiência de gonadotrofinas é o mesmo da deficiência de esteroides gonadais: oligo ou amenorreia em mulheres, disfunção erétil nos homens, perda da libido e infertilidade. Nos homens, são necessárias, pelo menos, duas dosagens de testosterona séricas reduzidas (< 300 ng/dL) para caracterizar hipogonadismo; nas mulheres, os níveis séricos de estradiol podem estar normais ou baixos nessa situação. Os valores de referência de testosterona séricos variam de 300 a 1.000 ng/dL (10 a 35 nmol/L). A dosagem basal de LH e de FSH pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre o hipogonadismo hipergonadotrófico e o hipogonadotrófico. No hipogonadismo hipergonadotrófico, a origem do problema é a disfunção gonadal e, por falta da retroalimentação negativa dos esteroides sexuais, os níveis de LH e FSH estão elevados. No hipogonadismo hipogonadotrófico, a origem do problema é hipofisária ou hipotalâmica, e os níveis de LH e FSH estão normais ou baixos. É importante lembrar que a hiperprolactinemia é uma causa de hipogonadismo hipogonadotrófico[13].

Teste do GnRH

Administram-se 100 mcg de GnRH endovenoso e coletam-se amostras de sangue para dosagem de LH e FSH nos tempos 15, 30 e 60 minutos. Se os níveis de LH forem maiores do que 6,9 UI/L nas mulheres e 9,6 UI/L nos homens, pelo método imunofluorimétrico, nos picos de resposta, deve-se considerar resposta puberal[29].

Teste combinado

Pode-se combinar os testes de GnRH, TRH e TTI em um mesmo momento, para avaliar a secreção de LH, FSH, TSH e prolactina, GH e ACTH/cortisol, respectivamente. O teste pode ser indicado para pacientes submetidos a cirurgia ou radioterapia da região hipofisária e que apresentem suspeita de pan-hipopituitarismo. Muitas vezes, com as dosagens hormonais basais, pode-se realizar ou excluir o diagnóstico de deficiência hormonal, e a realização do teste combinado, custoso e invasivo torna-se desnecessária[6].

Problemas na avaliação hipofisária

Algumas patologias não hipofisárias podem interferir na resposta fisiológica aos testes estimulatórios e inibitórios da hipófise, causando resultados falsos-positivos ou negativos. Por isso, é preciso estar atento a essas patologias no momento da interpretação do teste[13]:

- Obesidade: em pacientes obesos, a secreção de GH é reduzida em todos os testes estimulatórios.
- Diabete melito: em pacientes mal compensados metabolicamente, a secreção de GH é elevada, e a geração de IGF-I, diminuída.
- Uremia: todos os basais hormonais se elevam por redução da meia-vida.
- Jejum prolongado ou anorexia: situações de privação de nutrientes causam o aumento da secreção de GH.
- Depressão: estimula o eixo hipotálamo-hipófise--suprarrenal e causa hipercortisolismo, porém sem alteração do ritmo de secreção de cortisol.
- Uso de glicocorticoides em excesso: essa situação diminui a secreção de GH na presença de hipoglicemia, a secreção de TSH em resposta ao TRH e a secreção do LH em resposta ao GnRH.
- Narcóticos: causam hiperprolactinemia e reduzem a secreção de GH e cortisol na presença de hipoglicemia.
- Doenças graves: em pacientes gravemente doentes, o nível sérico de T_3 pode estar bastante diminuído e, à medida que o indivíduo se torna mais comprometido, o nível sérico de T_4 também pode diminuir, com valor de T_4 livre normal. O nível sérico de TSH pode estar normal, diminuído ou pouco elevado. O nível sérico de T_3 reverso em geral é elevado por aumento da conversão de T_3 em T_{3r}. Glicocorticoides, dopamina e anticonvulsivante como a fenitoína deprimem o TSH. À medida que o paciente se recupera, o nível de TSH se eleva e persiste assim até que os níveis séricos de T_3 e T_4 se normalizem. Essa situação faz diagnóstico diferencial com hipotireoidismo primário, e os pacientes podem ser acompanhados por 1 ou 2 semanas para diferenciar as duas situações. Portanto, em pacientes gravemente doentes, é preciso cuidado na inter-

pretação dos testes tireoidianos, a fim de diferenciar patologia tireoidiana da síndrome do eutireoidismo[30].

Considerações finais

O hipotálamo e a hipófise constituem a principal forma de controle da função de diversas glândulas endócrinas e são o paradigma das interações cérebro-glândulas endócrinas. A secreção hormonal da hipófise anterior (prolactina, TSH, ACTH, FSH, LH e GH) é regulada principalmente por hormônios e neurotransmissores hipotalâmicos, sejam estimuladores (TRH, CRH, LHRH e GHRH), sejam inibidores (dopamina e somatostatina), que atingem a hipófise através da circulação portal. Por sua vez, o cortisol, os hormônios tireoidianos e o estradiol inibem a secreção de seus hormônios liberadores: ACTH, TRH e LH, respectivamente. Admite-se que a própria secreção hipofisária possa interferir em sua função (alça regulatória ultracurta).

O diagnóstico de doenças da hipófise anterior depende fundamentalmente da suspeita clínica e das avaliações laboratoriais, como as dosagens hormonais basais e os testes estimulatórios e/ou inibitórios, capazes de demonstrar alterações na secreção e na pulsatilidade hormonal. É importante ressaltar que as condições adequadas de coleta e, muitas vezes, a realização de outro teste confirmatório podem ser fundamentais para o diagnóstico. Alguns fatores, como estresse, influências nutricionais e doenças graves, podem interferir na função hipofisária, causando alterações laboratoriais que não correspondem a doenças hipofisárias primárias.

Finalmente, conhecer os recursos e as limitações do laboratório é importante para identificar as limitações dos métodos diagnósticos, que podem interferir na interpretação dos resultados, como no caso do efeito gancho e da macroprolactina.

Referências bibliográficas

1. DeCherney GS, Debold CR, Jackson RV, Sheldon WR Jr, Island DP, Orth DN. Diurnal variation in the response of plasma adrenocorticotropin and cortisol to intravenous ovine corticotropin-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1985;61:273-9.
2. Dallman MF, Akana SF, Cascio CS, Darlington DN, Jacobson L, Levin N. Regulation of acth secretion: variations on a theme of B. Recent Prog Horm Res. 1987;43:113-73.
3. Grinspoon SK, Biller BMK. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1994;79(4):923-31.
4. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet. 2003;361:1881-93.
5. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gadjos P, Belissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. Jama. 2000;283(8):1038-45.
6. Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K, Laws ER. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams textbook of endocrinology. 8.ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998. p.249-340.
7. Dickstein G, Ared E, Shechner C. Low-dose ACTH stimulation test. The Endocrinologist. 1997;285-93.
8. Agha A, Tomlinson JW, Clark PM, Holder G, Stewart PM. The long-term predictive accuracy of the short synacthen (corticotrophin) stimulation test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(1):43-7.
9. Rasmuson S, Olsson T, Hägg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clinical Endocrinology. 1996;44:151-6.
10. Tordjman K, Jaffe A, Grazias N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 mg) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1995;80(4):1301-5.
11. Findling JW, Raff H. Cushing's syndromes: important issues in diagnosis and management. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(10):3746-53.
12. Brabant G, Prank M, Ranft U, Schuermeyer T, Wagner TO, Hauser H et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70:403-9.
13. Aron DC, Findling JW, Tyrrel JB. Hypothalamus & pituitary gland. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. Basic & clinical endocrinology 7.ed. Lange Medical Books, McGraw-Hill, 2004. p. 106-75.
14. Gronfier C, Luthringer R, Follenius M, Schaltenbrabd N, Macher JP, Muzet A et al. A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. Sleep. 1996;19:817-24.
15. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C et al. Endocrine activities of ghrielin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparisons and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1169-74.
16. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Growth Horm IGF Res. 2001;11:137-65.
17. Silva EG, Slhessarenko N, Arnhold IJ, Batista MC, Estefan V, Osorio MG et al. GH values after clonidine stimulation measured by immunofluorometric assay in normal prepubertal children and Gh-deficient patients. Horm Res. 2003;59:229-33.
18. Marui S, Oliveira CHMC, Souza SC, Berger K, Khawali C, Haucahe OM et al. Tolerance of the oral clonidine test in 180 patients: efficacy of saline resuscitation in controlling arterial hypotension. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49(4):510-5.
19. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(11):3990-3.
20. Camanni F. Diagnosis of adult growth hormone deficiency: still a matter of debate. J Endocrinol Invest. 2006;29:190-4.
21. The Endocrine Society's Clinical Guideline. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [serial on line]. 2006. Disponível em: www.endo-society.org/quickcontent/clinical-practice/clinical-guidelines/upload/042506_CG_HormoneBook.pdf.
22. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K et al. Criteria of cure of acromegaly: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:526-9.
23. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(3):1048-55.
24. Vieira JGH, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RMB. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as screening methods for macroprolactinemia. Clin Chem. 1998;44(8):1758-9.
25. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyehtylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. Clin Endocrinol. 1999;51:119-26.
26. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dosehook effect": case report. Neurosurgery. 1998;42:913.
27. Snyder PJ, Jacobs LS, Rabello MM, Sterling FH, Shore RN, Utiger RD et al. Diagnostic value of thyrotrophin-releasing hormone in pituitary and hypothalamic diseases. Assessment of thyrotrophin and prolactin secretion in 100 patients. An Intern Med. 1974;81:751-7.
28. Carvalho MN, Sá MFS, Silva ACJSR, Nascimento AD, Junqueira FRR, Reis RM. Puberdade precoce: a experiência de um ambulatório de ginecologia infanto-puberal. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007;29(2):96-102.
29. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MBF, Thirone ACP et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(10):3539-44.
30. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams textbook of endocrinology. 8.ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998. p.389-516.
31. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, ed. Williams textbook of endocrinology. 8.ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998. p. 751-818.
32. Ylostalo P, Ronnberg L, Manner P, Jarvinen PA, Janne O. Investigation of amenorrhea with a simplifed clomiphene test. Int J Gynaecol Obst. 1997; 15:226-30.

Tumorigênese Hipofisária 6

Ericka Barbosa Trarbach
Marcello Delano Bronstein

SUMÁRIO

Introdução

Os tumores hipofisários, adenomas em sua quase totalidade, são de ocorrência frequente, representando 10 a 15% de todas as neoplasias intracranianas. Estas lesões são classificadas em microadenomas (< 10 mm) ou macroadenomas (· 10 mm) e como secretoras (funcionantes) ou quiescentes (não funcionantes). Os tumores funcionantes são capazes de secretar, de forma autônoma, os hormônios adeno-hipofisários, como hormônio de crescimento (GH), prolactina (PRL), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio tireotrófico (TSH), hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). A ocorrência de metástase, caracterizando um carcinoma hipofisário, é bastante rara, mas são relativamente comuns tumores de comportamento agressivo que exibem sinais de invasão local. A maioria dos tumores hipofisários é esporádica, embora alguns casos possam ocorrer como componentes de síndromes hereditárias.

Os mecanismos moleculares que levam ao surgimento da maioria dos tumores hipofisários, principalmente os esporádicos, ainda permanecem elusivos. Entretanto, alguns desses mecanismos já foram desvendados. Avanços consideráveis foram feitos na compreensão dos fatores envolvidos na transformação neoplásica da hipófise, cujos eventos iniciais envolvem alterações genéticas e/ou epigenéticas que resultam na ativação de proto-oncogenes e/ou inativação de genes supressores tumorais, genes estes que, comumente, exercem um papel na importante regulação do ciclo celular.

Teorias sobre a tumorigênese hipofisária – aspectos gerais

Por algum tempo, a origem dos tumores hipofisários foi atribuída hiperestimulação hipotalâmica. Esta hipótese foi baseada no fato de hormônios hipotalâmicos, como o GHRH (*growth hormone-releasing hormone*), promoverem atividade proliferativa de suas células-alvo correspondente (células somatotróficas) na hipófise, levando à formação de adenomas[1]. Entretanto, evidências como a total remissão dos sintomas após a remoção cirúrgica e a inexistência de hiperplasia nas áreas adjacentes ao tumor tornaram esta hipótese pouco provável. Ainda, tumores hipofisários são compostos por uma população celular de origem monoclonal, ou seja, proveniente de uma única célula primordial que gerou uma série de cópias ou clones, indicando uma base genética para a origem do tumor[2]. A origem clonal dos tumores pode ser analisada pelo mecanismo de inativação de um dos cromossomos X em células somáticas de fêmeas.

Entre os múltiplos eventos que podem contribuir no processo de formação dos tumores hipofisários estão a ativação de proto-oncogenes e/ou a perda de função de supressores tumorais, ambos envolvidos na regulação do ciclo celular. A ativação de um proto-oncogene transforma-o em um oncogene e requer apenas um alelo mutado. Os proto-oncogenes podem ser ativados constitutivamente, seja por rearranjo cromossômico, por amplificação gênica ou por mutações de ponto, levando ao crescimento desordenado das células.

Já os genes supressores tumorais codificam proteínas envolvidas na repressão da proliferação celular e sua inativação obedece ao modelo de dois eventos (*two hits*): presença de uma mutação germinativa (em geral, mutações de ponto) e a ocorrência de uma mutação somá-

tica no alelo normal ou sua perda, perda de heterozigose (LOH), na célula tumoral (Figura 1). A metilação do DNA consiste na adição de um radical metila na citosina do DNA, no contexto de um dinucleotídeo CpG, e exerce um papel importante na regulação da expressão gênica. Como está geralmente associado à repressão da transcrição gênica, a metilação do DNA é um dos mecanismos que também pode explicar a inativação de genes supressores tumorais nos tumores hipofisários.

Fatores reguladores do ciclo celular

O processo de divisão celular deve garantir a correta distribuição dos cromossomos entre as células-filhas. Nas células somáticas, este processo é denominado mitose, e o período entre duas divisões mitóticas define o ciclo celular. O intervalo entre o final de uma divisão mitótica e o início de outra é chamado interfase, classicamente dividido em 3 estágios: G1 (*Gap1*), S (*Synthesis*) e G2 (*Gap2*). Um mecanismo importante de controle do ciclo celular é ativado durante os períodos G1 (G1 *checkpoint*) e G2 (G2 *checkpoint*) para certificar que todo material para a síntese ou reparo dos erros da replicação do DNA esteja correto antes da célula entrar em mitose. Esta transição é controlada por proteínas denominadas ciclinas e as cinases, dependentes de ciclinas (CDK) que fosforilam a proteína RB (retinoblastoma) liberando a célula para divisão (Figura 2). A ação das CDK é regulada negativamente pelas CDKI, entre as quais se destacam as proteínas *p27*, *p21* e *p16*. A perda do *checkpoint* e das proteínas que regulam o ciclo celular resultam em instabilidade genômica e aneuploidias (alteração no número de cromossomos), acúmulo de lesões no DNA e proliferação celular não controlada, fenômenos relacionados à progressão tumoral[3].

■ **Figura 2.** Representação esquemática do ciclo celular. G1: neste estágio, as células aumentam em tamanho, sintetizam RNA e proteínas. Nutrientes, mitógenos e fatores de crescimento extracelulares induzem a transcrição de genes necessários para a síntese de DNA e a célula passa para o estágio seguinte, no qual ocorre a replicação do DNA (fase S). Durante o intervalo entre a síntese de DNA e a mitose (G2), a célula continua a crescer e sintetizar novas proteínas. Os mecanismos de *checkpoint* verificam a necessidade de reparo dos erros da replicação do DNA antes de a célula entrar em mitose (M). Todo o ciclo é regulado ordenadamente pela atividade das ciclinas e das CDK.

PTTG e o controle do ciclo celular

Apesar de a metade dos adenomas hipofisários serem aneuploides, não existe consistência dos achados envolvendo ganhos e perdas cromossômicas nesses tumores[4]. O *PTTG* (*pituitary tumor transforming gene*) é um dos proto-oncogenes mais bem estudados nos adenomas hipofisários e sua hiperexpressão pode explicar parcialmente seu o estado aneuploide[5]. O cDNA do *PTTG* foi isolado em células tumorais hipofisárias de ratos[6], tendo seu correspondente humano sido clonado logo a seguir[7]. Mutações de ponto no gene *PTTG* não foram identificadas em tumores hipofisários. Contudo, esse gene apresenta alta taxa de expressão nos diferentes tipos de tumores hipofisários, ocorrendo correlação entre a sua expressão e a agressividade tumoral nos adenomas secretores[7]. Durante a divisão celular, as duas cromátides que irão se separar, indo cada uma para uma célula-filha, estão ligadas por coesinas. Estas serão degradadas pelas separinas ao sinal do término da metáfase. O PTTG compartilha homologia estrutural com uma securina, proteína que regula a separação das cromátides irmãs durante a mitose, e atua ligando-se e inibindo as separinas[8] e impedindo a proteólise prematura das coesinas. Desta forma, a hiperexpressão do PTTG promove aneuploidia, inibindo a segregação das cromátides e aumentando o número de células aneuploides, levando, assim, à instabilidade genômica[5] (Figura 3).

■ **Figura 1.** O modelo que explica o desenvolvimento de neoplasias a partir de dois eventos mutacionais complementares e independentes foi descrito por Knudson. Este modelo sugere que, para a perda de função dos genes supressores tumorais, as duas cópias do gene devem ser inativadas. Frequentemente, observa-se mutação em um alelo (mutação germinativa) e perda do alelo remanescente (mutação somática) no tecido-alvo. Este fenômeno é descrito como perda de heterozigose.

Adicionalmente, o PTTG estimula a expressão do *fibroblast growth factor*-2 (FGF-2) que, por sua vez, está implicado na tumorigênese hipofisária pelo seu efeito promotor de angiogênese e mitogênese[9]. Por outro lado, o FGF-2 também leva à hiperexpressão do PTTG, constituindo, assim, um mecanismo de retroalimentação positiva. Existe associação funcional direta entre o PTTG, o FGF-2 e a angiogênese, sugerindo que a transativação do

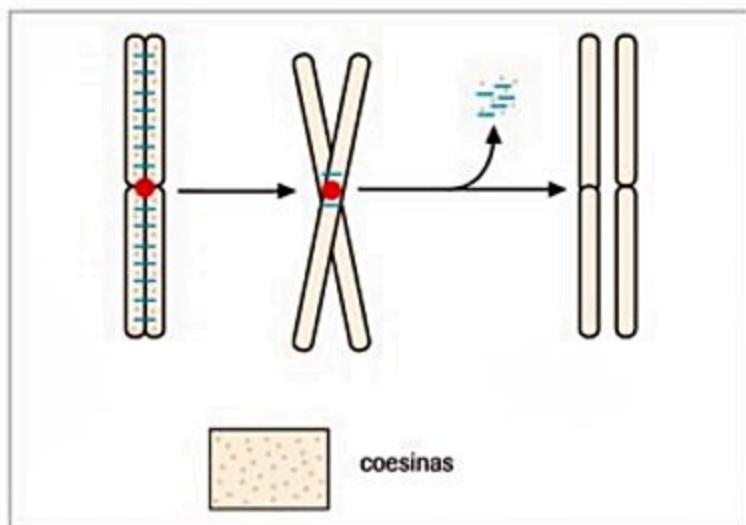



Figura 3. Durante a mitose, as duas cromátides irão se separar indo cada uma para uma célula-filha. Estas cromátides estão ligadas por coesinas. Estas serão degradadas pelas separinas ao sinal do término da metáfase. O PTTG codifica uma securina humana, que atua ligando-se e inibindo as separinas e impedindo a proteólise prematura das coesinas, inibindo a segregação das cromátides e levando à aneuploidia e à instabilidade genômica.

FGF-2 pelo PTTG possa causar aumento da vascularização de tumores hipofisários[9]. A hiperexpressão do PTTG pode ainda estar relacionada à senescência celular induzida pelo oncogene. A senescência celular é a parada prematura e irreversível da proliferação celular, podendo prevenir a formação tumoral ou mesmo sua transformação maligna. O mecanismo de senescência celular induzida pelo oncogene tem sido demonstrado em somatotrofinomas, em que a expressão do PTTG estimula a expressão do p21, uma proteína CDKI com importante papel mediador na senescência[10]. Alto índice de atividade da betagalactosidase e elevada expressão dessa proteína, outros importantes marcadores de senescência celular, também foram detectados em somatotropinomas[10].

P53 e outras proteínas reguladoras do ciclo celular

O gene supressor tumoral *p53* age como fator de transcrição de genes que atuam em resposta a uma variedade de danos à célula, impedindo a propagação de células geneticamente lesadas, podendo até mesmo induzir à apoptose. Uma vez ativada (radiação ultravioleta, oncogenes e substâncias químicas lesivas ao DNA), a proteína P53 induz ao aumento da expressão da proteína *p21*, um inibidor do complexo ciclina-cinase, e as células sofrem então um bloqueio nesta fase para que seja efetivado o reparo do DNA[11]. Mutações inativadoras no gene *p53* estão entre as alterações mais frequentes nas neoplasias humanas. Contudo, tais mutações são extremamente raras em tumores hipofisários, e os relatos quanto a diminuição da expressão proteica da P53 e sua correlação com invasividade nos adenomas hipofisários são bastante controversos[12,13].

A hiperexpressão de proteínas ciclinas, como as ciclinas D1 e B2, que atuam como oncogenes e promovem a atividade proliferativa das células, tem sido também detectada em tumores hipofisários como consequência da hipometilação do DNA[14]. Por outro lado, existe uma série de genes supressores tumorais, como o gene do retinoblastoma (*RB1*), o *CDKN2A* (p16), *CDKN1A* e *1B* (p21 e p27), que parecem inativados em tumores hipofisários esporádicos[15]. Os genes *GADD45G* (*growth y arrest and DNA-damage-inducible*) e o *MEG3* (*maternally expressed gene 3*) também são reguladores negativos do ciclo celular e têm sido descritos como epigeneticamente silenciados em adenomas hipofisários[15].

Via transdução de sinal mediada pelas proteínas G

A subunidade alfa da proteína G, codificada pelo proto-oncogene *GNAS1* ou *gsp*, participa em diversas vias de transdução de sinal, entre elas a via do AMP cíclico/PKA, regulando muitas funções celulares, como proliferação, sobrevivência e mobilidade, e tem papel importante no desenvolvimento do câncer[16]. Essa via atua ainda como fator mitogênico em somatotrófos, bem como em outras células hipofisárias e endócrinas[17]. Mutações pós-zigóticas no *GNAS1* são encontradas em pacientes com a síndrome de MacCune-Albright, caracterizada pela presença de displasia fibrosa poliostótica, manchas cutâneas *café-au-lait* e endocrinopatias, como pseudopuberdade precoce. Somatotrofinomas, prolactinomas ou corticotropinomas podem também estar presentes nesta síndrome[17].

A presença de mutações no *GNAS1* foi investigada nos adenomas hipofisários, e observadas em até 30 a 40% dos adenomas hipofisários secretores de GH e, em menor número, em adenomas não funcionantes e corticotrofinomas[17]. Em nota, a mutação *hot-spot* p.Arg201Cys no *GNAS1* é considerada a única alteração somática encontrada em um número significativo de casos esporádicos de tumores hipofisários. As mutações no *GNAS1* levam à ativação constitutiva, isto é, independente do ligante, da proteína G e consequente ativação anormal das suas vias efetoras. O *GNAS1* sofre *imprinting* genômico (fenômeno epigenético que permite apenas a expressão de um dos alelos parentais) e, normalmente, somente o alelo materno é expresso nas células. Assim, essas mutações estão localizadas preferencialmente no alelo materno, e a perda do *imprinting* paterno do *GNAS1*, levando à expressão bialélica desse gene, também tem sido relacionada ao processo tumorigênico na hipófise[17].

Adenomas hipofisários em síndromes genéticas hereditárias

Apesar de raros, os adenomas hipofisários hereditários podem surgir como componentes de síndromes genéticas, como as neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 1 (MEN1) e o complexo de Carney, além das formas de adenomas hipofisários isolados familiais (FIPA).

MEN1 e MEN4

A MEN1 é uma síndrome autossômica dominante caracterizada por tumores em paratireoide, pâncreas endócrino e adeno-hipófise. Os adenomas hipofisários, a maioria macroadenomas, ocorrem em cerca de metade destes pacientes, sendo o prolactinoma o subtipo mais frequente, seguido pelo somatotrofinoma[18]. Esta síndrome é causada por mutações no gene *MEN1*, que são detectadas em cerca de 70% dos casos, localizado na região cromossômica 11q13. O produto deste gene é a proteína nuclear *menin*, que parece estar envolvida na regulação de fatores de transcrição, como o JunD e da proteína supressora de metástase Nm23. Uma síndrome MEN1-*like*, denominada MEN4, tem sido descrita em roedores e humanos e foi relacionada a mutações no gene *CDKN1B*[19]. Este gene codifica a proteína p27, inibidora de CDK. Em humanos, as mutações no *CDKN1B* estão presentes em heterozigose, indicando uma herança autossômica dominante para a síndrome, e foram identificadas em apenas 8 casos de MEN4[20]. Já a perda de expressão do *CDKN1B* é mais frequente e tem sido descrita em cerca de 45% dos adenomas hipofisários esporádicos[15].

Complexo de Carney

O complexo de Carney é caracterizado pela associação de manifestações diversas, como: mixomas (cardíaco, de pele e de mama), pigmentação mucocutânea e tumores suprarrenais (displasia nodular pigmentada), tireoidianos, testiculares e hipofisários. Os somatotrofinomas, geralmente macroadenomas, estão presentes em 10 a 21% dos pacientes portadores do complexo de Carney, podendo estar associados ao gigantismo ou à acromegalia[21]. O defeito genético primário no complexo de Carney são mutações no gene da subunidade regulatória 1A da proteína cinase A (PRKAR1A) mapeado no cromossomo 17q22-24[22].

FIPA

Estudo de ligação gênica em famílias com somatotrofinoma isolado apontaram perda de heterozigose na região 11q13, mesma região em que está localizado gene *MEN1*, mas, nestes casos, não foram detectadas mutações nesse gene[23]. Em 2006, mutações envolvendo o gene *AIP* (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein*), que também mapeia a região 11q13, foram associadas à predisposição familial a adenomas hipofisários[24,25]. O *AIP* codifica uma proteína chaperona envolvida na maturação do receptor de aril hidrocarboneto (AHR), um receptor nuclear para a toxina ambiental dioxina. Não se sabe ao certo como essa proteína atua no processo tumorigênico, mas especula-se que o *AIP* possa suprimir a proliferação celular pela interação via AHR com proteínas reguladoras do ciclo celular como a RB e a p27[14]. Atualmente, sabe-se que mutações no *AIP* não são restritas à acromegalia isolada familiar, podendo ocorrer também em outras formas de FIPA e, mais raramente, em casos esporádicos nos quais esteja associada a tumores hipofisários de comportamento clínico mais agressivo e em indivíduos mais jovens[26].

Subtipos tumorais hipofisários e sua patogênese

Os tumores hipofisários pertencem a um grupo heterogêneo de tumores que, em vista da similaridade fisiopatológica, exibem diferentes qualidades dependendo do tipo funcional. A seguir, serão apresentados os princípios da tumorigênese dirigido a cada subtipo de adenoma hipofisário, bem como seus prováveis mecanismos patogenéticos específicos.

Tumores somatotróficos

Os somatotrofos compreendem cerca de 40% das células adeno-hipofisárias. A hipersecreção de GH leva ao quadro clínico de acromegalia e/ou gigantismo. A síntese e a secreção do GH são moduladas pelo GHRH, cujo receptor pertence à família dos receptores acoplados à proteína G. Mutações de ponto da subunidade alfa da proteína G (detectadas em cerca de 1/3 destes tumores) podem levar à ativação constitutiva (ligante independente) do receptor, com elevação do cAMP e hipersecreção de GH[27]. Estas mutações ocorrem em um subgrupo de adenomas somatotróficos, com prevalência variável: 10% em japoneses, 30 a 40% em caucasianos e coreanos[28]. Em estudos de alterações cromossômicas por *comparative genomic hybridization* (CGH), ganho de material cromossômico, em especial do cromossomo 19, em que se localiza o gene que codifica a subunidade gama do *nerve growth factor* (NGF), foi observado em grande parte destes tumores, assim como perda do cromossomo 13q[29]. A expressão diminuída de NM23 (*purine-binding factor*) se correlaciona com fenótipo invasivo destes tumores[30]. A expressão aumentada do PTTG também se correlaciona com o grau de invasão dos adenomas somatotróficos[28].

Nos somatotrofinomas, também se observa maior nível de expressão do RNAm (RNA mensageiro) do EGFR (*epidermal growth factor receptor*)[31]. Este achado também é observado em tumores de pacientes acromegálicos com recidiva, sugerindo que o EGF possa estar relacionado com a agressividade de tumores hipofisários, particularmente os secretores de GH[28].

Prolactinomas

Os adenomas produtores de prolactina são os mais prevalentes dentre os adenomas hipofisários secretores e também os mais comuns (> 50%) entre os tumores da hipófise associados a MEN1. No entanto, a ocorrência de prolactinomas familiares isolados não é tão bem estabelecida como no caso do acrogigantismo[32]. Os mecanismos que levam ao desenvolvimento dos adenomas lactotróficos também são bastante obscuros. Entre os mais relacionados, estão o PTTG e o HST (*heparin-binding secretory*

transforming gene), ambos provavelmente atuando via fatores de crescimento de fibroblastos (FGF-2 e FGF-4, respectivamente) induzindo angiogênese[33]. Os estrogênios parecem exercer papel fundamental nestes mecanismos, já que drogas com ação antiestrogênica inibem a expressão do PTTG em prolactinomas *in vitro* e o crescimento *in vivo*[34]. Vários estudos têm demonstrado o desenvolvimento de prolactinomas em camundongos com *knock-out* do receptor D2 (*dopamine receptor*), sendo este fenótipo mais intenso e de mais rápida evolução nas fêmeas e nos animais tratados com estrogênios. No entanto, até o momento, não foram encontradas mutações no gene do receptor D2[35]. Outros mecanismos potencialmente envolvidos na tumorigênese dos prolactinomas são a redução na expressão de LIF (*leukemia inhibitory factor*)[36] e de NGF (*nerve growth factor*)[37]. O BMP-4 (*bone morphogenetic protein*-4), membro da família de TGF-beta, é hiperexpresso em diferentes modelos de prolactinomas[15]. A proteína SMAD, ativada pelos fatores de crescimento, tanto TGF quanto BMP, interage com os receptores de estrogênios para estimular a proliferação de células secretoras de prolactina e de GH. Curiosamente, em corticotrofinomas, a expressão da proteína BMP-4 foi mais baixa que na hipófise normal e foi sugerido que este exerça um papel de supressor tumoral nesses adenomas. Assim, existe a possibilidade de que o *BMP-4* atue como promotor ou supressor tumoral dependendo do contexto celular[15].

Com relação a outros fatores relacionados à agressividade dos prolactinomas, somente uma mutação do gene *H-Ras* em um prolactinoma invasivo foi descrita em estudos que examinaram mais de 200 adenomas hipofisários secretores e não secretores. Adicionalmente, tal mutação foi encontrada em metástase de carcinoma lactotrófico, mas não no tumor primitivo[28]. Prolactinomas resistentes aos agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina, têm frequentemente comportamento agressivo, podendo ser inclusive malignos. No entanto, pouco se conhece sobre o mecanismo desta resistência, além da redução da densidade dos receptores dopaminérgicos da classe D2 e da redução da relação entre a isoforma curta (D2S) e a isoforma longa (D2L) destes receptores[28].

Em estudos de alterações cromossômicas por CGH, perda de material cromossômico, em especial do cromossomo 11, em que se localiza o gene para o receptor de dopamina (D2R), foi observada em grande parte dos tumores secretores de prolactina resistentes à dopamina[38]. Os prolactinomas associados à síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) que apresentam perda de heterozigose no lócus 11q13 e mutações no *MEN1*, tendem a ser mais agressivos do que os prolactinomas esporádicos. É interessante ressaltar que cerca de 15% dos prolactinomas esporádicos apresentam perda de heterozigose 11q13, mas sem mutações detectadas no gene que codifica a "menin"[28].

Tumores corticotróficos

As células produtoras de ACTH constituem de 15 a 20% da população adeno-hipofisária. Cerca de 10 a 15% dos adenomas hipofisários são representadas pelos corticotrofos, grande parte constituída por microadenomas. Embora 5% destes sejam silenciosos, a maior parte hipersecreta ACTH, levando à doença de Cushing, causa mais frequente de hipercortisolismo. Do ponto de vista da etiopatogenia, não se conhece a razão da maior parte destes tumores serem microadenomas. A participação hipotalâmica deve ser considerada na progressão para adenomas mais agressivos, já que cerca de 30% dos pacientes tratados por adrenalectomia bilateral desenvolvem tumores invasivos (síndrome de Nelson) por perderem o efeito frenador dos níveis elevados de cortisol sobre o eixo CRH-ACTH, não mantido pelas doses de reposição de corticosteroides naturais ou sintéticos. É justamente o fato de os adenomas corticotróficos manterem semelhanças de retroalimentação com o corticotrofo normal, em nível mais elevado, que torna o estudo destes tumores muito atraente para o entendimento do processo de oncogênese: pode-se inferir que o defeito somático que ocorre no clone corticotrófico seja sutil.

Existem defeitos comuns com outros tipos tumorais hipofisários: mutações ativadoras da proteína G são descritas em cerca de 6% dos adenomas corticotróficos. Também podem estar associados a MEN1, embora com frequência menor do que os prolactinomas e os somatotrofinomas. Neste tipo tumoral, também se observa a hiperexpressão de PTTG. Em estudos de alterações cromossômicas por CGH, ganho de material cromossômico, em especial do cromossomo 19, em que se localiza o gene que codifica a ciclina E (*CCNE*, que é normalmente hiperexpressa nestes tumores), foi observado em grande parte deles[38,39]. Dois supressores tumorais também estão envolvidos na tumorigênese dos corticotrofos: os inibidores do complexo ciclina-cinase p27 e p16. A ausência da proteína p27 está relacionada à rápida degradação[40], e em relação à proteína p16, a ausência da proteína funcional é associada à metilação do gene[41].

Hiperexpressão dos receptores de CRH e V3R

Tanto o CRH (*corticotropin-releasing hormone*) como a vasopressina estimulam a liberação de ACTH. Alguns estudos demonstram que adenomas corticotróficos exibem hiperexpressão nos receptores de CRH (CRH-R) e do subtipo 3 da vasopressina (V3R) em comparação com corticotrófos normais, sendo ambos os receptores da família da proteína G. No entanto, não foram detectadas mutações nas regiões codificadoras dos genes CRH-R e V3R, fato que não aponta ativação constitutiva da transdução do sinal. Desta forma, não está claro se a hiperexpressão destes receptores atua como causa de tumorigênese corticotrófica, ou seja, consequência do hipercortisolismo decorrente destes tumores[28].

Aumento da expressão do fator inibidor de leucemia (LIF)

O LIF é membro da família das citoquinas que incluem, entre outras, as interleucinas 1 e 6. Por meio de atuação no receptor próprio (LIF-R), induz à secreção de ACTH e potencializa os efeitos do CRH. Estudos têm su-

gerido participação do LIF na diferenciação do corticotrofo, sendo demonstrados hiperplasia corticotrófica e fenótipo cushingoide em camundongos transgênicos hiperexpressando esta proteína. No entanto, não está clara a participação da LIF na tumorigênese corticotrófica[28].

Receptor de glicocorticoides (GR)

Mutações no gene que codifica o GR (*glucocorticoid receptor*) levando à alteração na função poderiam contribuir para a resistência relativa aos glicocorticoides verificada nos adenomas corticotróficos. No entanto, com exceção do tecido tumoral de um paciente com síndrome de Nelson, não foram verificadas mutações no gene do GR em outros pacientes com esta síndrome e em portadores de doença de Cushing, inclusive em um caso de carcinoma produtor de ACTH[28]. Estes dados sugerem que mutações no gene do GR não são comumente envolvidas na tumorigênese corticotrófica. Entretanto, estudos sugerem que deleções neste gene podem influir na etiopatogenia da doença de Cushing: 30% dos tumores corticotróficos examinados para perda de heterozigose em 5 polimorfismos conhecidos do gene do GR apresentavam deleções monoalélicas. O significado funcional destas deleções nestes tumores não foi estabelecido, já que não foram encontradas mutações no outro alelo e não foram efetuados estudos de expressão para caracterizar a haploinsuficiência do GR[28].

Receptores de fatores de crescimento

A expressão anormal do FGFR4 (*fibroblast growth factor receptor 4)* e de sua isoforma truncada (o pdt-FGFR4) tem apresentado um papel importante na invasividade e na progressão da maioria dos tumores hipofisários[42]. Em corticotrofinomas, a presença de um polimorfismo nesse receptor, o p.Gly388Arg, foi associada à maior frequência de macroadenomas corticotróficos do tipo silencioso, enquanto o alelo Gly388 foi relacionado ao surgimento de microadenomas com fenótipo clássico da síndrome de Cushing e a redução da sobrevida livre de doença[43,44].

Aumento de expressão de EGFR também foi detectado em adenomas corticotróficos[37]. É possível que o envolvimento do EGFR na tumorigênese corticotrófica se faça por meio da redução de expressão da proteína p27.

Tumores clinicamente não funcionantes

Representam cerca de 30 a 40% dos tumores hipofisários e constituem classe heterogênea dentro destes, já que, mesmo sem secretar quantidades apreciáveis de hormônios adeno-hipofisários, podem imunoexpressá-los. A maior parte dos adenomas clinicamente não secretores é gonadotrofinomas; mesmo aqueles que não apresentam imunoexpressão hormonal (*null cell* adenomas) são provavelmente de linhagem gonadotrófica. Estudos de hibridação *in situ* mostram que estes tumores frequentemen-

Quadro 1. Genes implicados na tumorigênese hipofisária

Genes	Função	Contexto clínico
Oncogenes		
H-Ras	Proteína sinalizadora	Mutações em um caso de prolactinoma invasivo e em metástase de carcinomas hipofisários
GNAS1	Proteína sinalizadora	Mutações ou perda de *imprinting*. Frequentemente ativada em somatotrofinomas e, mais raramente, em corticotrofinomas e tumores não funcionantes
PTTG	Securina	Hiperexpresso nos adenomas hipofisários
CCNE (ciclina E)	Controle do ciclo celular	Hiperexpresso em corticotrofinomas
CCND1 (ciclina D1)	Controle do ciclo celular	Hiperexpresso em adenomas não funcionantes
BMP-4	Citoquina	Hiperexpresso em prolactinomas (hipoexpresso em corticotrofinomas, somatotrofinomas e não funcionantes, nos quais atuaria como supressor tumoral)
EGF/EGFR	Crescimento celular e angiogênese	Hiperexpresso em somatotrofinomas e corticotrofinomas
FGF2/FGF4	Crescimento celular e angiogênese	Hiperexpresso em prolactinomas
pdt-FGFR4	Crescimento celular e angiogênese	Expressão anômala em corticotrofinomas, somatotrofinomas e adenomas não funcionantes
Supressores tumorais		
P53	Controle do ciclo celular	Mutação somática em um caso de corticotrofinoma
RB1	Controle do ciclo celular	Silenciamento epigenético
CDKN2A (p16)	Controle do ciclo celular	Silenciamento epigenético
CDKN1A (p21)	Controle do ciclo celular	Hipoexpresso em adenomas hipofisários
MEN1	Ativação da RB?	Predisposição para MEN1; mutações são raras em casos esporádicos
CDKN1B (p27)	Controle do ciclo celular	Predisposição para MEN4; hipoexpresso em adenomas hipofisários esporádicos
AIP	Ativação da RB?	Predisposição para FIPA (somatotrofinomas; mutações são raras em casos esporádicos
GADD45G	Controle do ciclo celular	Silenciamento epigenético
MEG3	Ativação da P53?	Hipoexpresso em adenomas não funcionantes

te expressam o RNAm do FSH/LH, e muitos deles secretam subunidade alfa, parte da molécula comum aos hormônios gonadotróficos. Existem descrições de mutações ativadoras na proteína G em adenomas não funcionantes, assim como perda alélica envolvendo a região 11q13[28].

Observa-se, nestes tumores, elevada expressão de PTTG[7]. Curiosamente, ao contrário de prolactinomas e somatotrofinomas, não há correlação entre a expressão do PTTG e o grau de invasibilidade dos adenomas não secretores estudados. Em estudos de alterações cromossômicas por CGH, anormalidades genéticas foram observadas na maioria dos tumores analisados, sendo ganho do cromossomo X identificado em um substancial número de tumores[38]. A expressão aumentada da ciclina D1, codificada pelo gene *CCND1*, também é observada neste tipo tumoral[14].

Considerações finais

Os tumores hipofisários exibem uma variedade de modelos de proliferação e comportamento hormonal. Estes tumores exibem origem monoclonal e o mecanismo sugerido para a formação do tumor envolve fatores genéticos e epigenéticos intrínsecos. Entretanto, alterações genéticas envolvendo oncogenes e genes supressores tumorais têm sido identificadas na minoria dos tumores hipofisários isolados. Estas incluem mutações no oncogene *GNAS1* e expressão aumentada de PTTG. Instabilidade cromossômica é um padrão constante do processo tumorigênico, e uma ligação pode ser feita entre este fenômeno e a expressão aumentada de PTTG, ambos claramente demonstrados em diversas formas de tumores hipofisários.

Referências bibliográficas

1. Frohman LA, R.D. Kineman, Growth hormone-releasing hormone and pituitary development, hyperplasia and tumorigenesis. Trends Endocrinol Metab. 2002;13(7):299-303.
2. Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S. Clonal origin of pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71(6):1427-33.
3. Elledge SJ. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. Science. 1996;274(5293):1664-72.
4. Pack SD, Qin LX, Pak E, Wang Y, Ault DO, Mannan P et al., Common genetic changes in hereditary and sporadic pituitary adenomas detected by comparative genomic hybridization. Genes Chromosomes Cancer. 2005;43(1):72-82.
5. Yu R, Lu W, Chen J, McCabe CJ, Melmed S. Overexpressed pituitary tumor-transforming gene causes aneuploidy in live human cells. Endocrinology. 2003;144(11):4991-8.
6. Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). Mol Endocrinol. 1997;11(4):433-41.
7. Zhang X, Horwitz GA, Prezant TR, Valentini A, Nakashima M, Bronstein MD. et al. Structure, expression, and function of human pituitary tumor-transforming gene (PTTG). Mol Endocrinol. 1999;13(1):156-66.
8. Zou H, McGarry TJ, Bernal T, Kirschner MW. Identification of a vertebrate sister-chromatid separation inhibitor involved in transformation and tumorigenesis. Science. 1999;285(5426):418-22.
9. McCabe CJ, Khaira JS, Boelaert K, Heaney AP, Tannahill LA, Hussain S. et al. Expression of pituitary tumor transforming gene (PTTG) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in human pituitary adenomas: relationships to clinical tumor behavior. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58(2):141-50.
10. Chesnokova V, Zonis S, Kovacs K, Ben-Shlomo A, Wawrowsky K, Bannykh S. et al. p21(Cip1) restrains pituitary tumor growth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(45):17498-503.
11. Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig RW. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. Cancer Res. 1991;51(23 Pt 1):6304-11.
12. Levy A, Hall L, Yeudall WA, Lightman SL. p53 gene mutations in pituitary adenomas: rare events. Clinical Endocrinology. 1994;41(6):809-14.
13. Thapar K1, Scheithauer BW, Kovacs K, Pernicone PJ, Laws ER Jr. p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. Neurosurgery. 1996;38(4):765-71.
14. Yu R, Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. Prog Brain Res. 2010;182(12):207-27.
15. Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. A genetic and epigenetic mutations of tumor suppressive genes in sporadic pituitary adenoma. Mol Cell Endocrinol. 2104;386(12):16-33.
16. Dorsam RT, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and cancer. Nat Rev Cancer. 2007;7(2):79-94.
17. Lania A, Mantovani G, Spada A. cAMP pathway and pituitary tumorigenesis. Ann Endocrinol (Paris). 2012;73(2):73-5.
18. Scheithauer BW, Laws ER Jr, Kovacs K, Horvath E, Randall RV, Carney JA. Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome. Semin Diagn Pathol. 1987;4(3):205-11.
19. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Höfler H. et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006;103(42):15558-63.
20. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). Mol Cell Endocrinol. 2014;386(1-2):2-15.
21. Yen RS, Allen B, Ott R, Brodsky M. The syndrome of right atrial myxoma, spotty skin pigmentation, and acromegaly. Am Heart J. 1992;123(1):243-4.
22. Casey M, Mah C, Merliss AD, Kirschner LS, Taymans SE, Denio AE. et al. Identification of a novel genetic locus for familial cardiac myxomas and Carney complex. Circulation. 1998;98(23):2560-6.
23. Gadelha MR, Prezant TR, Une KN, Glick RP, Moskal SF 2nd, Vaisman M. et al., Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in two families with acromegaly/gigantism is independent of mutations of the multiple endocrine neoplasia type I gene. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(1):249-56.
24. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A. et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. Science. 2006;312(5777):1228-30.
25. Toledo RA, Lourenço DM Jr, Liberman B, Cunha-Neto MB, Cavalcanti MG, Moyses CB et al. Germline mutation in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene in familial somatotropinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(5):1934-7.
26. Daly AF1, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A. et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germline AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):E373-83.
27. Thakker RV, Pook MA, Wooding C, Boscaro M, Scanarini M, Clayton RN. Association of somatotrophinomas with loss of alleles on chromosome 11 and with gsp mutations. J Clin Invest. 1993;91(6):2815-21.
28. Bronstein MD, Melmed S. Pituitary tumorigenesis. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005;49(5):615-25.
29. Hui AB, Pang JC, Ko CW, Ng HK. Detection of chromosomal imbalances in growth hormone-secreting pituitary tumors by comparative genomic hybridization. Hum Pathol. 1999;30(9):1019-23.
30. Takino H, Herman V, Weiss M, Melmed S. Purine-binding factor (nm23) gene expression in pituitary tumors: marker of adenoma invasiveness. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(5):1733-8.
31. LeRiche VK, Asa SL, Ezzat S. Epidermal growth factor and its receptor (EGF-R) in human pituitary adenomas: EGF-R correlates with tumor aggressiveness. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(2):656-62.
32. Berezin M, Karasik A. Familial prolactinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;42(5):483-6.
33. Shimon I, Hinton DR, Weiss MH, Melmed S. Prolactinomas express human heparin-binding secretory transforming gene (hst) protein product: marker of tumour invasiveness. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;48(1):23-9.
34. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. J Clin Invest. 2002;109(2):277-83.
35. Friedman E, Adams EF, Höög A, Gejman PV, Carson E, Larsson C. et al. Normal structural dopamine type 2 receptor gene in prolactin-secreting and other pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1994;78(3):568-74.
36. Ben-Shlomo A, Miklovsky I, Ren SG, Yong WH, Heaney AP, Culler MD. et al. Leukemia inhibitory factor regulates prolactin secretion in prolactinoma and lactotroph cells. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(2):858-63.
37. Missale C. et al. Growth factors in pituitary tumors. Pituitary. 1999;1(3-4):153-8.
38. Trautmann K, Thakker RV, Ellison DW, Ibrahim A, Lees PD, Harding B. et al. Chromosomal aberrations in sporadic pituitary tumors. Int J Cancer. 2001;91(6):809-14.
39. Jordan S, Lidhar K, Korbonits M, Lowe DG, Grossman AB. Cyclin D and cyclin E expression in normal and adenomatous pituitary. Eur J Endocrinol. 2000;143(1):R1-6.
40. Bamberger CM, Fehn M, Bamberger AM, Lüdecke DK, Beil FU, Saeger W. et al. Reduced expression levels of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 in human pituitary adenomas. Eur J Endocrinol. 1999;140(3):250-5.
41. Simpson DJ, McNicol AM, Murray DC, Bahar A, Turner HE, Wass JA. et al. Molecular pathology shows p16 methylation in nonadenomatous pituitaries from patients with Cushing's disease. Clin Cancer Res. 2004;10(5):1780-8.
42. Qian ZR, Sano T, Asa SL, Yamada S, Horiguchi H, Tashiro T. et al. Cytoplasmic expression of fibroblast growth factor receptor-4 in human pituitary adenomas: relation to tumor type, size, proliferation, and invasiveness. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(4):1904-11.
43. Brito LP, Lerário AM, Bronstein MD, Soares IC, Mendonca BB, Fragoso MC. Influence of the fibroblast growth factor receptor 4 expression and the G388R functional polymorphism on Cushing's disease outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(10):E271-9.
44. Nakano-Tateno T, Tateno T, Hlaing MM, Zheng L, Yoshimoto K, Yamada S. et al. FGFR4 polymorphic variants modulate phenotypic features of Cushing disease. Mol Endocrinol. 2014;28(4):525-33.

7 Hipopituitarismo

Luciani Renata Silveira de Carvalho
Raquel Soares Jallad
Ivo Jorge Prado Arnhold

SUMÁRIO

Introdução

Anatomia e fisiologia da glândula hipofisária

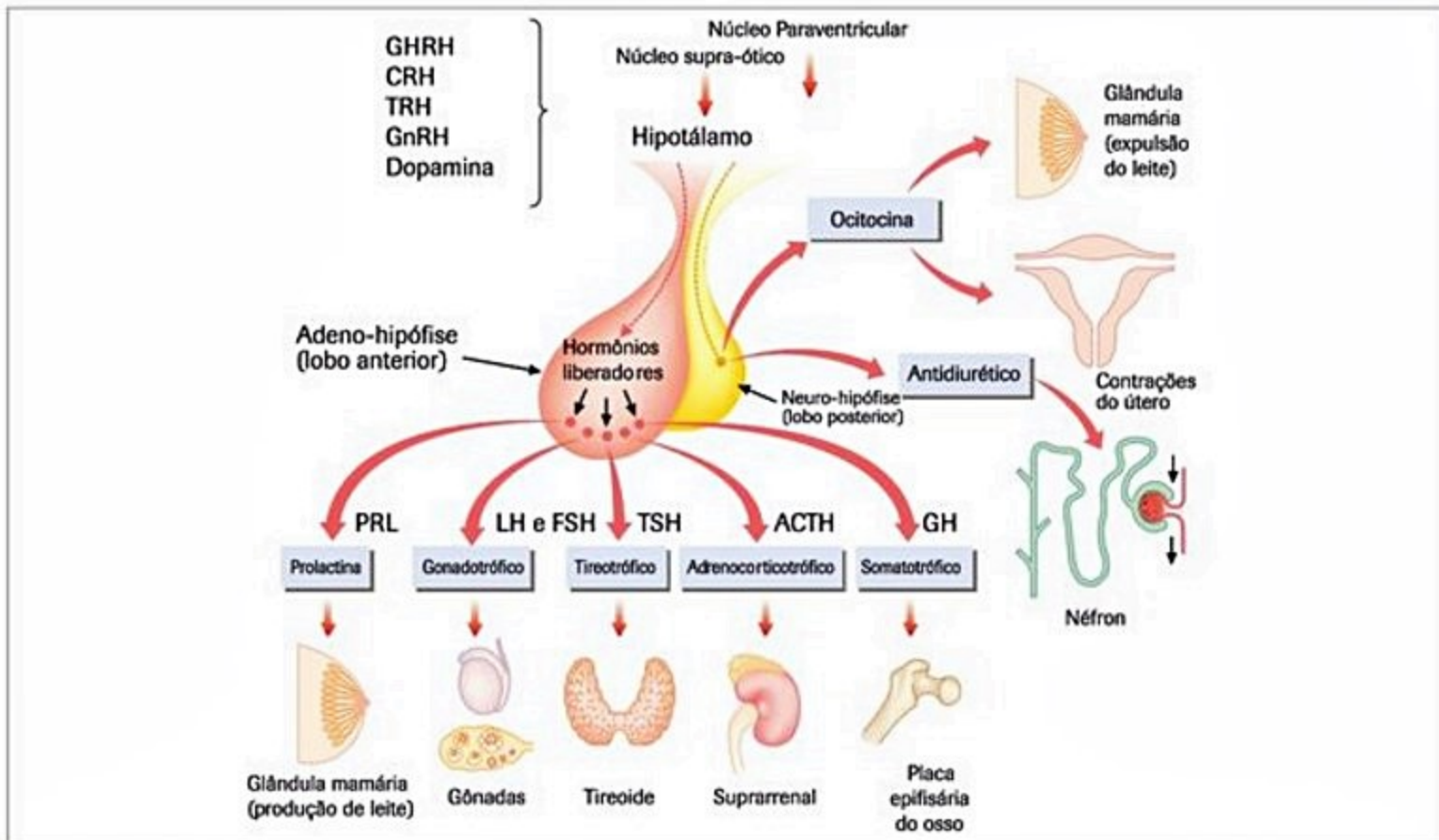
A glândula hipófise está localizada no interior da sela túrcica na base do cérebro, e é constituída pela adeno-hipófise (hipófise anterior) e pela neuro-hipófise (lobo posterior). A hipófise anterior contém cinco tipos diferentes de células, cada uma definida pelo hormônio que produz: somatotrofos, tireotrofos, corticotrofos, gonadotrofos e lactotrofos que produzem o hormônio do crescimento (GH), o hormônio tireoestimulante (TSH), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), os hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), e a prolactina (PRL), respectivamente[1].

Os neurônios magnocelulares dos núcleos supraóptico e paraventricular sintetizam os hormônios arginina vasopressina (AVP) ou antidiurético (HAD). Eles são secretados a partir dos axônios para os leitos capilares que suprem a hipófise posterior ou neuro-hipófise, onde são armazenados nas células e, finalmente, liberados para a circulação. A ocitocina desempenha um papel relevante durante o parto e a lactação, e a arginina vasopressina (AVP) ou hormônio antidiurético (HAD) regula o balanço hídrico[1]. A função da adeno-hipófise está intimamente ligada ao hipotálamo, onde são secretados fatores estimulatórios e inibitórios da secreção hormonal, regulando assim os eixos hipotálamo-hipófise e glândulas-alvo. Entre esses hormônios estão o liberador de GH (GHRH), o liberador de tirotrofina (TRH), o liberador de corticotrofina (CRH) e o liberador de gonadotrofinas (GnRH), além da dopamina e da somatostatina[1]. Quase toda a secreção hipofisária é controlada pelo hipotálamo, que recebe informações oriundas da periferia e, dependendo das necessidades momentâneas, inibirá ou estimulará a secreção dos hormônios hipofisários, por meio de sinais hormonais ou neurais.

O sistema porta-hipofisário transporta os hormônios hipotalâmicos até a hipófise anterior[1]. O infundíbulo ou a haste hipofisária conduzem tanto o sistema porta quanto o trato neural para a hipófise anterior e posterior. Dessa forma, lesões na haste hipofisária podem acarretar disfunções da hipófise anterior, assim como da neuro-hipófise. Uma representação esquemática da hipófise e das suas conexões com o hipotálamo e com os tecidos-alvo é apresentada na Figura 1.

Definição e incidência de hipopituitarismo

Hipopituitarismo é definido como a insuficiência parcial ou completa da secreção de um ou mais hormônios hipofisários, decorrente de disfunção hipotalâmica ou hipofisária[1,2].

O hipopituitarismo anterior apresenta incidência de 12 a 42 casos/milhão/ano e prevalência de 300 a 455 casos/milhão, ambas provavelmente subestimadas se forem considerados os casos pós-traumatismo craniano com a

■ **Figura 1.** Representação esquemática da hipófise anterior (adeno-hipófise) e suas conexões vasculares e nervosas com o hipotálamo, que secreta fatores estimulatórios (GHRH, GnRH, TRH e CRH) e inibitórios (dopamina). A hipófise anterior secreta GH, LH, FSH, TSH, ACTH e prolactina que, por sua vez, exercem seus efeitos nos tecidos-alvo. A neuro-hipófise secreta o hormônio antidiurético e a ocitocina.

lesão cerebral, o que representa 30 a 70% dos casos de hipopituitarismo adquirido[2].

Etiologia

O hipopituitarismo pode ser de origem genética, orgânica ou idiopática. Em relação à época de instalação, ele pode ser congênito (mutações genéticas em fatores de transcrição) ou adquirido (doenças hipotálamo-hipofisárias e/ou seu tratamento) (Figura 2).

Hipopituitarismo de causa genética

Mutações nos fatores de transcrição hipofisários responsáveis pela formação e diferenciação terminal das células hipofisárias produtoras de hormônios são causas de deficiência hormonal múltipla ou isolada. Fatores de transcrição são proteínas que se ligam a sequências específicas do DNA controlando a transcrição gênica[3]. Mutações nos fatores de transcrição com ação nas etapas finais da embriogênese (*PROP1*, *POU1F1*) originam o hipopituitarismo com haste hipofisária íntegra e neuro-hipófise tópica. As mutações nos fatores de transcrição que agem nas fases precoces da embriogênese determinam hipopituitarismo frequentemente associado a alterações extra-hipofisárias ou linha média facial e síndromes, alterações de haste hipofisária e neuro-hipófise ectópica. A displasia septo-óptica (DSO) é uma condição heterogênea e atualmente definida pela presença de duas ou mais características da clássica tríade de: hipoplasia do nervo óptico, hipopituitarismo e defeitos de linha média cerebral, incluindo agenesia do septo pelúcido e/ou corpo caloso[4]. A etiologia do hipopituitarismo congênito (HC) permanece desconhecida na maioria dos pacientes e pode combinar fatores genéticos e ambientais. Nesse tópico serão abordadas as principais características clínicas, hormonais e de imagem dos pacientes com mutações nos genes codificadores dessas proteínas.

PROP1 (*paired-like homeobox 1*)

Mutações no *PROP1* são a causa genética de deficiência hipotálamo-hipofisária múltipla (DHHM) mais comum em humanos[4,5]. Os pacientes afetados apresentam um padrão de herança autossômico recessivo e as mutações identificadas podem ser do tipo *nonsense*, *missense*, *frameshift*, intrônicas e deleções[4]. A alteração mais frequente é a deleção de dois pares de base no éxon 2 comumente referida na literatura como c.296delGA ou c.301_302delAG[6,7].

Na apresentação clínica típica observam-se as deficiências de GH, TSH, PRL e gonadotrofinas. No entanto, o início e a gravidade dos sintomas são variáveis ao longo do tempo. A deficiência de GH é usualmente de início precoce com prejuízo do crescimento na infância, tendo sido descrito na literatura o caso de um individuo adulto com estatura normal, sugerindo DGH de aparecimento tardio[8]. A deficiência de gonadotrofinas varia desde a presença de micropênis e criptorquidia ao nascimento

Hipopituitarismo

- Genético
  - Mutações nos fatores de transcrição hipofisários
- Orgânico
  - Tumoral
  - Adenomas hipofisários
  - Cirurgia
  - Craniofaringiomas
  - Metástases
  - Ionizante
  - Radioterapia
  - Infiltrativa
  - Hemocromatose
  - Histiocitose de células de Langerhans
  - Sarcoidose
  - Autoimune: hipofisite
  - Vascular
  - Apoplexia hipofisária
  - Síndrome de Sheehan
  - Aneurismas
  - Sela vazia
  - Infecciosa
  - Trauma
  - Traumatismo cranioencefálico
- Idiopático

Figura 2. Etiologias relacionadas ao hipopituitarismo.

até um início espontâneo de puberdade com posterior falência hormonal e necessidade de reposição exógena. A deficiência de ACTH ocorre com o aumento da faixa etária, o que reforça a necessidade de acompanhamento clínico e laboratorial contínuo desses pacientes[7,9].

A morfologia hipofisária avaliada através de ressonância magnética (RM) da região hipotálamo-hipofisária revela uma haste hipofisária normal com neuro-hipófise tópica. A adeno-hipófise pode apresentar-se hipoplásica, de tamanho normal ou aumentada. Em uma análise longitudinal, observam-se vários pacientes com a glândula aumentada na infância com involução gradual e posterior hipoplasia em idades mais avançadas[7,10]. Foi descrito ainda um processo dinâmico do tamanho da hipófise que cursa com seu aumento e diminuição, sendo denominado *wax and wane* e que por sua vez não se associa com a deficiência de cortisol[11].

POU1F1 (*POU class 1 homeobox 1*)

A maioria das mutações encontradas nesse gene apresenta um padrão de herança autossômica recessivo, entretanto existem mutações descritas que apresentam efeito dominante negativo[12,13].

As manifestações clínicas são decorrentes das deficiências de GH, PRL e TSH. As deficiências de GH e PRL são comumente de início precoce, enquanto a deficiência de TSH pode ocorrer tardiamente[12,14]. Alguns pacientes podem apresentar-se com hipotireoidismo muito grave logo ao nascimento.

A RM dos pacientes com mutações no *POU1F1* revela haste hipofisária íntegra, neuro-hipófise tópica e adeno-hipófise de tamanho normal ou reduzido[15].

HESX1 (*HESX homeobox 1*)

Já foram descritas mutações em homozigose e em heterozigose nesse gene[4]. Nas mutações herdadas de modo autossômico recessivo (mutações em homozigose) observou-se DHHM em todos os pacientes, algumas vezes de caráter evolutivo, com morfologia da região hipotálamo-hipofisária variável: aplasia ou hipoplasia da adeno-hipófise; neuro-hipófise normal ou ectópica; e anormalidades do corpo caloso e nervos ópticos, caracterizando a DSO[16,17]. Em uma família com dois irmãos com mutações em homozigose foram constatadas anormalidades extra-hipofisárias tais como coloboma do olho direito, hérnia diafragmática e coarctação da aorta[18].

Os pacientes com herança autossômica dominante (mutações em heterozigose) apresentam penetrância incompleta do fenótipo (presença de familiares não afetados carreadores da mutação) e podem apresentar deficiência isolada de GH ou DHHM; adeno-hipófise normal ou hipoplásica; neuro-hipófise tópica, ectópica ou não visualizada; e associação com DSO[4].

GLI2 (*GLI family zinc finger 2*)

A primeira descrição de mutações no *GLI2* associadas ao hipopituitarismo congênito ocorreu em 2003 em pacientes com holoprosencefalia, uma malformação re-

sultante da clivagem incompleta do prosencéfalo entre o 18º e o 28º dia de vida embrionária. O modo de herança constatado foi autossômico dominante com penetrância incompleta semelhante ao que ocorre nas mutações em heterozigose no *HESX1*[19]. Posteriormente, no Brasil, em 2010, foram descritos três casos de mutações em pacientes com hipopituitarismo congênito sem holoprosencefalia. Após o estudo dos familiares, verificou-se que o quadro clínico pode variar de deficiência isolada de GH a DHHM incluindo diabete insípido, com neuro-hipófise ectópica ou não visualizada e adeno-hipófise hipoplásica. Outras manifestações extra-hipofisárias encontradas foram: polidactilia, criptorquidia e defeitos de linha média craniofacial[20]. Em 2013, França *et al.*[21] relataram a presença de uma alta frequência de variantes do tipo *missense* em pacientes com DHHM e neuro-hipófise ectópica.

OTX2 (orthodenticle homeobox 2)

Mutações em heterozigose no *OTX2* são classicamente associadas a alterações oculares como anoftalmia, microftalmia e hipoplasia dos nervos e tratos ópticos[22]. Entretanto, alguns pacientes, além de alterações oculares, apresentam deficiência isolada de GH ou DHHM. A morfologia da região hipotálamo-hipofisária pode apresentar normalidade ou hipoplasia da adeno-hipófise, com neuro-hipófise tópica ou ectópica[23]. Na RM, comumente observam-se as alterações oftalmológicas, tendo sido descrito um caso com hipoplasia do infundíbulo[24]. Há apenas uma mutação *missense* em heterozigose confirmada na literatura como deletéria associada a hipopituitarismo em dois pacientes não relacionados, sem alterações oftalmológicas, tornando improvável essa etiologia em pacientes sem manifestações oculares[23].

Outras mutações implicadas no hipopituitarismo congênito de ocorrência mais rara foram descritas nos genes *LHX3, LHX4, SOX2, SOX3, PAX6* e *FGF8*. As principais características clínicas e de imagem estão resumidas na Figura 3.

As técnicas de sequenciamento de nova geração, capazes de avaliar o exoma ou até mesmo o genoma completo de pacientes com hipopituitarismo congênito, foram capazes de identificar alterações em genes anteriormente não candidatos à etiologia da doença. Como exemplo, é possível citar mutações e deleções encontradas no *IGSF1* através do sequenciamento do exoma completo de pacientes com hipotireoidismo central associado a graus variáveis de deficiência de GH e prolactina, atraso puberal e presença de macro-orquidia[25]. Em outro caso, em uma família consanguínea com vários familiares afetados, foi possível elucidar a etiologia genética de uma nova síndrome através do estudo do exoma completo associado ao mapeamento de homozigose dos indivíduos afetados. A nova síndrome caracteriza-se por DHHM, microcefalia pós-natal, convulsões, deficiência visual e anormalidades nos rins e trato urinário com defeito no gene *ARNT2*[26]. Há ainda mutações descritas nos genes *NFKB2, GPR161,*

Genes	GLI2	LHX3 FGF8	PROP1	SOX2	POU1F1	PAX6 SOX3	LHX4	OTX2	HESX1
Neuro-hipófise	Ectópica/ausente	Tópica	Tópica	Tópica	Tópica	Ectópica/tópica	Ectópica/tópica	Ectópica/tópica/ausente	Ectópica/tópica/ausente
Adeno-hipófise	Hipoplásica	Hipo/Hiper/N	Hipo/Hiper/N	Hipo/N	Hipo/N	Hipo	Hipo/Hiper/N	Hipo/N	Hipo/N
Deficiência hormonal	DGHI/DHHM	DHHM+DI	DHHM	HHI/ HH+DGH	DHHM	DGHI/ DHHM	DGHI/ DHHM	DGHI/ DHHM	DGHI/ DHHM
Padrão de herança	Dominante	Recessivo	Recessivo	Dominante	Dominante/ Recessivo	Dominante ligado ao X	Dominante/ Recessivo	Dominante	Dominante/ recessivo
Malformações	Holoprosencefalia DLM Polidactilia	Déficit auditivo Pescoço rígido		Displasia septo-óptica Hamartoma Atresia esofágica		Displasia septo-óptica Déficit mental	Displasia septo-óptica Síndrome de Arnold-Chiari	Malformação ocular Déficit mental	Displasia septo-óptica Coloboma Coarctação da aorta

Figura 3. Fenótipo e modo de herança de acordo com a etiologia genética do hipopituitarismo congênito.

Hipo: hipoplásica; Hiper: hiperplásica; N: normal; DGHI: deficiência de hormônio de crescimento isolada; DHHM: deficiência hipotálamo-hipofisária múltipla; HH: hipogonadismo hipogonadotrófico; HHI: hipogonadismo hipogonadotrófico isolado; DLM: defeitos de linha média; DI: diabete insípido.

PROKR2 e *IFT172* associadas a quadros complexos[27-30]. Desse modo, o sequenciamento de nova geração consolida-se como uma importante ferramenta para determinar a etiologia genética dos pacientes com hipopituitarismo congênito.

Hipopituitarismo de causa orgânica

As doenças hipofisárias tumorais, neoplásicas, infiltrativas, autoimunes, inflamatórias, vasculares e infecciosas, assim como lesões traumáticas ou provocadas por radioterapia, podem afetar a região hipotálamo-hipofisária, levando ao quadro de hipopituitarismo orgânico (Figura 2).

Adenomas hipofisários

Os adenomas hipofisários correspondem a 5 a 20% dos tumores de sistema nervoso central com uma incidência de 94 casos por 100 mil indivíduos na população adulta[31]. Nos dados de autópsias a sua prevalência é de 12,6 a 20%, sugerindo subdiagnóstico[61]. Eles são a causa mais comum de hipopituitarismo adquirido. Considerando o comportamento benigno da maioria dos adenomas hipofisários, a preservação e a possível melhora da função hipofisária anterior assumem uma prioridade no tratamento, assim como a redução do risco de lesão de estruturas parasselares críticas. O objetivo geral da cirurgia hipofisária é a ressecção do tumor hipofisário com descompressão do quiasma óptico e posterior melhora visual, além do adequado controle do volume tumoral, e também dos níveis hormonais (nos tumores hiperfuncionantes), preservando a função hipofisária.

Após cirurgia dos macroadenomas hipofisários, o hipopituitarismo pode estar presente em uma considerável proporção de pacientes: deficiência de GH (DGH) em cerca de 80%; deficiência de gonadotrofinas (LH e FSH) em cerca de 60%; e de TSH e ACTH em cerca de 30% dos casos. Os pacientes com adenomas hipofisários não funcionantes, com hipotireoidismo central, podem ter níveis ligeiramente elevados de TSH, em geral, não acima de 6 ou 7 mIU/L, devido à secreção das isoformas bioinativas de TSH. Em contraste com efeitos benéficos da cirurgia no comprometimento visual, a função hipofisária frequentemente não é restaurada no pós-operatório, embora os resultados de estudos que avaliaram a função hipofisária pós-operatória sejam conflitantes[32].

Craniofaringiomas

São tumores relativamente incomuns, compreendendo 2 a 5% dos tumores do sistema nervoso central, com incidência de 0,13 por 100 mil pessoas por ano. Apresentam uma distribuição de faixa etária bimodal (pico de incidência em crianças de 5 a 14 anos e adultos de 50 a 74 anos). Constituem a maioria (80 a 90%) das neoplasias encontradas na região selar e suprasselar em crianças. Quanto à localização, o craniofaringioma é mais frequentemente encontrado na região suprasselar com componente intrasselar. Tumores restritos à região intrasselar representam apenas 5% dos casos. Histologicamente é considerado como tumor benigno, originado dos remanescentes do epitélio escamoso da bolsa de Rathke e é classificado em dois tipos, o adamantinomatoso e o papilífero. Ocasionalmente, um único tumor pode ter focos separados de ambos os exemplares histológicos, sendo classificado como misto. Os adamantinomatosos ocorrem predominantemente na duas primeiras décadas de vida e o papilífero ocorre quase exclusivamente no adulto.

A íntima relação anatômica do craniofaringioma com a neuro-hipófise e, particularmente, com o hipotálamo é responsável por alterações endocrinológicas, visuais e neurológicas. Ao diagnóstico, deficiência de GH, FSH/LH, ACTH, TSH e diabete insípido são observados em 35 a 95%, 38 a 82%, 21a 62%, 21 a 42% e 6 a 38% dos pacientes avaliados, respectivamente. Em séries incluindo pacientes em várias modalidades de tratamento e com diferentes períodos de acompanhamento, a frequência de deficiências hormonais varia entre 88 a 100% para GH, 80 e 95% para FSH/LH, 55 e 88% para ACTH, 39 e 95% para TSH e 25 e 86% para diabete insípido. No geral, pelo menos três deficiências têm sido observadas em 54 a 100% dos pacientes[33,34].

Algumas crianças com craniofaringioma apresentam ganho de peso e crescimento normal ou mesmo acelerado, apesar de portadoras de deficiência de GH. Algumas hipóteses têm sido aventadas: hiperinsulinemia associada à obesidade, hiperprolactinemia ou a presença de fatores séricos que possam influenciar nas concentrações de IGF-I ou que atuem diretamente nos receptores de IGF-I .

Metástases

Usualmente, os tumores metastáticos na região hipofisária afetam pacientes na 6ª ou 7ª décadas de vida, com prevalência semelhante entre os sexos. São doenças clínicas infrequentes com prevalência cirúrgica menor que 1% das massas selares/parasselares. Os carcinomas de pulmão e mamas são as neoplasias primárias mais comuns, acometendo cerca de dois terços dos casos, seguidos dos tumores gastrintestinais e de próstata. O acometimento do lobo posterior isoladamente ou em combinação com a adeno-hipófise é observado em 84,6% dos casos, enquanto envolvimento isolado da adeno-hipófise é observado em 15,4% dos casos. Nos casos de câncer de mama, a metástase ocorre preferencialmente para adeno-hipófise. Em geral, existem outros sítios de metástases ao diagnóstico e a metástase hipofisária não é a primeira manifestação. O diabete insípido (DI) tem sido o quadro endocrinológico mais diagnosticado, corroborando os achados de predominância de metástase em lobo posterior. A prevalência de DI varia entre 45,2 e 70% entre os pacientes[35,36].

Outros sintomas são alterações visuais (27,9%), deficiência da hipófise anterior (23,6%), hiperprolactinemia por compressão da haste (6%), paresia de outros pares cranianos (21,6%), cefaleia (em 15,8%) e eventualmente síndrome da secreção inapropriada do ADH (SIADH). Os achados de exames de imagem não são específicos. Um crescimento rápido de uma lesão selar com apareci-

mento súbito de DI, oftalmoplegia e cefaleia em pacientes com mais de 50 anos pode sugerir metástase[37].

Radioterapia

A radioterapia (RT) pode ser usada como terapia complementar nos tumores hipofisários e hipotalâmicos em que a cirurgia ou a terapia medicamentosa isolada sejam insuficientes para obtenção do controle do crescimento tumoral e/ou hormonal, ou na recidiva tumoral pós-operatória. A complicação a longo prazo mais frequente é o hipopituitarismo, sendo observado em 30 a 60% dos pacientes submetidos a RT convencional fracionada em seguimento de até dez anos[38]. A deficiência hormonal geralmente ocorre em uma sequência característica, inicialmente de GH seguida pela de gonadotropinas, ACTH e, então, TSH.

Observa-se hipopituitarismo em 20% dos pacientes submetidos a RT estereotáxica fracionada em seguimento médio de apenas 60 meses. É provável que, com o aumento do tempo de seguimento, esse percentual de hipopituitarismo continue a aumentar. Na radiocirurgia estereotáxica de dose única, a dose de radiação é conformada ao volume-alvo e os tecidos adjacentes a ele devem ser poupados. No entanto, as incidências relatadas de hipopituitarismo têm variado entre 4 e 66%, com seguimento mediano total de 64 meses[39]. Os riscos variam com a anatomia do tumor em relação à haste e glândula hipofisária e a presença, ou não, de secreção hormonal, já que uma dose maior é necessária nos tumores funcionantes. Esses tumores envolvendo apenas o seio cavernoso apresentam menor risco de hipopituitarismo, enquanto tumores funcionantes próximos à eminência mediana que ocupam toda a sela são os que mostram mais risco de desenvolvimento de hipopituitarismo.

Hemocromatose

O hipopituitarismo é resultante da deposição de ferro nas células hipofisárias. O diabete insípido é o quadro clínico predominante, seguido por hipogonadismo hipogonadotrófico, com prevalência em 6,4% dos pacientes[40]. Outras deficiências hormonais podem ocorrer, mas são mais raras[41].

Histiocitose de células de Langerhans

É uma doença rara que afeta o tecido reticuloendotelial e é caracterizada por uma proliferação aberrante de células dendríticas específicas, também chamadas de células de Langerhans. Essas células se infiltram e destroem muitos sítios envolvidos, como osso, pulmão, pele, eixo hipotálamo-hipofisário e, menos frequentemente, fígado, baço e linfonodos. A incidência é de 3 a 4 casos por milhão/ano em crianças menores de 15 anos e a prevalência é cerca de duas vezes mais frequente em homens em relação às mulheres. Apenas 30% dos casos reportados são encontrados em adultos. O DI é um sintoma comum e ocorre em 10 a 50% dos casos. A RM da região hipotálamo-hipofisária revela espessamento da haste hipofisária (> 3,5 mm) e ausência do hipersinal da neuro-hipófise normal em T1, sendo esses os achados mais comuns. O diagnóstico é baseado nos sinais e sintomas clínicos, na imagem e a biópsia de outros órgãos acometidos[37]. Há relatos de resolução espontânea da histiocitose de células de Langerhans; logo, tratamento conservador parece ser razoável. A RT pode ser útil em alguns casos de DI e para controle do crescimento da massa. Altas doses de corticosteroide e agentes de quimioterapia podem apresentar resposta parcial e diminuição da progressão da doença[37].

Sarcoidose

É uma doença granulomatosa crônica de origem desconhecida e que afeta principalmente jovens e adultos de meia-idade, acometendo principalmente pulmão, pele e linfonodos. As endocrinopatias são raras, mas o hipotálamo e a hipófise são comumente afetados. O DI é reportado em 25 a 33% dos casos de neurossarcoidose. A deficiência da hipófise anterior, principalmente hipogonadismo, pode estar presente, sendo as desordens hipotalâmicas menos frequentes. O comprometimento do campo visual pode ocorrer devido ao efeito de massa. Os sintomas de neurossarcoidose frequentemente se apresentam após as manifestações mais comuns, como envolvimento pulmonar e linfonodal. Em caso de suspeita de neurossarcoidose, deve ser feita análise do liquor, incluindo dosagem de enzima conversora de angiotensina (ECA), citologia e marcadores tumorais. A RM selar apresenta ausência do hipersinal da neuro-hipófise normal em T1. Os glicocorticoides incluem a modalidade terapêutica de escolha, mas imunossupressores também podem ser utilizados[37].

Hipofisites

A hipofisite é uma doença caracterizada por uma infiltração inflamatória difusa ou focal e consequente destruição da glândula hipofisária em vários graus. Clinicamente, a hipofisite primária pode ser classificada em três subtipos histopatológicos distintos: linfocítica, granulomatosa e xantomatosa. A patogênese, história natural e as características clínicas únicas dos três subtipos não estão bem caracterizadas[37,42].

A hipofisite linfocítica ou autoimune é uma desordem inflamatória e é a mais comum das formas primárias, acometendo principalmente o sexo feminino, sendo mais comum no final da gestação ou no período pós-parto por razões desconhecidas. A apresentação clínica é variável e pode ser semelhante à encontrada nos pacientes portadores de adenomas clinicamente não funcionantes, como perda visual e cefaleia. O hipopituitarismo pode ser parcial ou completo e pode estar presente inicialmente com a deficiência do setor corticotrófico, seguido do tireotrófico, gonadotrófico, somatotrófico e mamotrófico. Pode também envolver a hipófise posterior e o infundíbulo, com consequente DI. A RM de hipófise revela um aumento simétrico da glândula com marcação homogênea após uso de gadolínio. O espessamento de haste associado à perda do hipersinal típico em T1 da neuro-hipófise

também pode ser encontrado[37]. Altas doses de glicocorticoides são o tratamento preconizado, mas com risco de recorrência após redução da dose. A cirurgia transesfenoidal pode ser indicada em casos com efeito de massa ou quando há falha de resposta ao glicocorticoide[37].

Em uma série de casos, Gutenberg *et al.*[42] descreveram que os sintomas clínicos, assim como a extensão suprasselar da massa hipofisária, não diferiram entre os três subtipos histopatológicos. Mas, interessantemente, não foi evidenciado comprometimento visual nos casos de hipofisite xantomatosa, provavelmente devido ao pequeno tamanho da massa tumoral nesses casos. Em adição, os pacientes portadores de hipofisite xantomatosa eram, no momento do diagnóstico, cerca de dez anos mais jovens que os portadores de hipofisite linfocítica e granulomatosa. A duração dos sintomas nesses pacientes foi muito mais longa, uma vez que os sintomas clínicos surgiram aos 20 a 25 anos.

Apoplexia hipofisária

Refere-se ao quadro de infarto agudo e está frequentemente associado à hemorragia de um adenoma hipofisário. Os macroadenomas são os tumores que frequentemente apresentam apoplexia. A expansão aguda do tumor é acompanhada de cefaleia de forte intensidade, vômitos, alteração de consciência e comprometimento do campo visual, incluindo amaurose e hipopituitarismo. Na maioria das vezes, a TC ou RM de hipófise inicial revelam uma hemorragia tumoral maciça (brilho em T1 na ausência do contraste). O manejo apropriado inclui o uso de esteroides em doses elevadas, administração de fluidos e controle da dor. O papel da cirurgia de urgência na recuperação do quadro neurológico após descompressão hipofisária realizada em horas ou poucos dias após o início dos sintomas ainda é controverso[43]. Cerca de 80% dos pacientes permanecem com hipopituitarismo após apoplexia (com ou sem descompressão cirúrgica), enquanto o restante não apresenta evidência imediata do hipopituitarismo.

Síndrome de Sheehan

Foi descrita por Sheehan em 1937 e é caracterizada principalmente por falha na lactação após o parto. Uma queda repentina na pressão arterial após um evento, como uma hemorragia pós-parto, causa isquemia da glândula, dano celular e edema. A hipófise hiperplasiada na gestação sofre necrose, devido ao colapso circulatório, podendo evoluir com deficiência de um ou mais hormônios, levando assim ao hipopituitarismo. Com os melhores cuidados obstétricos, as complicações decorrentes da gestação são mais raras em países desenvolvidos. O hipopituitarismo agudo pode ser detectado nos primeiros dias ou semanas após o parto pela ausência de lactação e amenorreia, embora alguns pacientes possam também apresentar hipotireoidismo e insuficiência adrenal secundários. No entanto, o hipopituitarismo menos severo, manifestado por fadiga, anorexia, perda de peso, amenorreia e perda dos pelos sexuais pode ser manifestado vários anos após o parto[44].

Aneurismas

O aneurisma intrasselar pode mimetizar um adenoma hipofisário, e imagens radiológicas são essenciais para distinguir as duas desordens antes da cirurgia. A hiperdensidade homogênea na TC com contraste (*blush* vascular) sugere a presença do aneurisma. Na RM de hipófise convencional, o aneurisma aparece sem sinal devido ao alto fluxo dos vasos, apresenta margens bem definidas e contiguidade com as veias. Existem diferentes manejos cirúrgicos para aneurismas intrasselares, como embolização endovascular[37]. O aneurisma intrasselar é um caso raro de hipopituitarismo, sendo responsável por 0,17% de todos os eventos. Quadro clínico decorrente de deficiência adrenal, de tireoide e gonadal pode ser observado[45]. As endocrinopatias mais comuns são tipicamente hiperprolactinemia e hipogonadismo.

A deficiência hormonal hipofisária é observada em aproximadamente 55% dos sobreviventes após a hemorragia subaracnóidea aneurismática. Algum grau de hipopituitarismo ocorre em um terço dos pacientes portadores de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos, mais comumente a deficiência de GH e o hipogonadismo hipogonadotrófico.

Sela vazia

Caracteriza-se pela herniação do espaço subaracnóideo até a sela túrcica, o qual está associado com algum grau de achatamento da glândula hipofisária. Muitas hipóteses têm sido propostas para a sela vazia primária, como a formação incompleta congênita do diafragma selar ou a presença de fatores suprasselares, como aumento estável ou intermitente da pressão intracraniana, ou mudanças volumétricas da hipófise (como na gravidez). A obesidade, a multiparidade e a hipertensão são fatores associados conhecidos. Alterações visuais podem estar presentes, em decorrência da herniação do quiasma óptico ou de necrose espontânea de adenoma hipofisário prévio.

Em aproximadamente dois terços destas pacientes, a função hipofisária é normal. O hipopituitarismo está presente em 10 a 57% dos pacientes, sendo a deficiência de hormônio do crescimento a mais frequente. A hiperprolactinemia decorrente da distorção da haste hipofisária é vista em 10 a 18% dos casos. A necessidade do tratamento da hiperprolactinemia e a terapia de reposição hormonal devem ser analisadas, assim como a reposição de GH. Por outro lado, a sela vazia secundária pode ser causada por um adenoma hipofisário que apresentou necrose espontânea (isquemia ou hemorragia) ou por causas infecciosas, autoimunes, traumáticas, radioterapia, medicações ou cirurgia[46].

Traumatismo cranioencefálico (TCE)

O hipopituitarismo após TCE é um problema de saúde pública, pois acomete principalmente homens jovens, na razão 5:1 (homem:mulher), sendo que 60% dos casos encontram-se na faixa etária de 11 a 29 anos. As células gonadotróficas parecem ser as mais frágeis. Benvenga *et al.*[47], avaliando 367 pacientes portadores de hipopituita-

rismo pós-TCE (cerca de três quartos dos casos por acidente automobilístico), observaram deficiência de gonadotrofinas em 100% dos casos, seguida pela deficiência de ACTH, TSH e GH (52%, 44% e 23%, respectivamente), e a hiperprolactinemia em 47,7% dos casos. A deficiência hormonal foi diagnosticada principalmente no primeiro ano após o TCE, mas também foi encontrada raramente em até 20 anos após o trauma. A característica clínica mais frequente é a presença de amenorreia/infertilidade em mulheres e disfunção erétil nos homens[47].

A deficiência da hipófise anterior e posterior pode ser transitória (na maioria dos casos), devido a uma mudança dinâmica dependente de tempo da função hipofisária, particularmente nos primeiros seis meses após o trauma, mas em 15% dos casos a deficiência hormonal pode aparecer após cinco anos do trauma. Nos casos de TCE moderado a severo (escala de Glasgow de 3 a 13 ou TC de crânio com lesão cerebral), recomenda-se a avaliação laboratorial periódica da função hipofisária, sendo a monitorização apenas clínica nos casos de TCE leve[48].

Hipopituitarismo funcional

O hipopituitarismo funcional geralmente envolve um hormônio e tende a ser reversível. Entre seus exemplos há:

- Insuficiência adrenal secundária: é decorrente do uso de glicocorticoides ou após ressecção de corticotropinomas.
- Hipotireoidismo secundário reversível: a secreção de TSH pode ser inibida em pacientes submetidos a tratamento com análogos da somatostatina, mitotano, bexaroteno. Além disso, pacientes com anorexia nervosa podem ter níveis baixos de TSH em combinação com níveis baixos de T4 livre, imitando o que pode ser visto em pacientes criticamente doentes e em pacientes com hipotireoidismo central devido a distúrbios no eixo hipotálamo-hipofisário.
- Deficiência da secreção de GH: observada em pacientes com obesidade, hipotireoidismo, síndrome de Cushing ou puberdade atrasada.

Diagnóstico clínico

As manifestações clínicas do hipopituitarismo são dependentes do hormônio deficiente, assim como da época de aparecimento da deficiência, se na infância ou na vida adulta. As principais manifestações clínicas de cada deficiência hormonal específica estão resumidas no Quadro 1 e serão detalhadas a seguir.

Quadro 1. Quadro clínico de hipopituitarismo

Deficiência hormonal	Sinais e sintomas
GH	▪ Crianças: baixa estatura ▪ Adultos: redução da massa muscular e óssea, diminuição da força muscular, aumento da massa gordurosa visceral, fadiga, aterosclerose precoce, diminuição da qualidade de vida
ACTH	▪ Aguda: fadiga, fraqueza, tonturas, náuseas, vômitos, hipotensão, hipoglicemia ▪ Crônica: cansaço, perda de peso, hipoglicemia, anorexia
TSH	▪ Cansaço, intolerância ao frio, constipação, ganho de peso, pele ressecada, bradicardia, distúrbios menstruais
LH e FSH	▪ Crianças: atraso puberal ▪ Mulheres: amenorreia, oligomenorreia, infertilidade, perda de libido, dispareunia, osteoporose, aterosclerose prematura ▪ Homens: perda de libido, função sexual prejudicada, redução da massa muscular e óssea, redução da eritropoiese e do crescimento de pelos
Prolactina	▪ Agalactia

Deficiência de GH (DGH)

A DGH na criança cursa com baixa estatura, retardo do crescimento e caracteres auxológicos compatíveis com DGH, como nariz em sela, fronte olímpica e adiposidade central. O quadro clínico do DGH no adulto (DGHA) inclui sinais e sintomas clínicos inespecíficos, como fadiga, anormalidades da composição corpórea (aumento da massa gorda, diminuição da massa muscular e diminuição da densidade mineral óssea), do metabolismo dos lipídios, intolerância à glicose e redução na qualidade de vida. Também tem sido associado com a diminuição do desempenho cardíaco, disfunção endotelial, aumento dos fatores pró-coagulantes e a redução da expectativa de vida[49,50].

Deficiência de gonadotrofinas

A deficiência de gonadotrofinas (LH e FSH) também é conhecida como hipogonadismo hipogonadotrófico. As manifestações clínicas diferem de acordo com o período de início da deficiência, se antes ou após o início da puberdade. Antes da puberdade, ela pode estar associada a micropênis, diminuição dos testículos e proporção eunucóide nos meninos, e nas meninas à amenorreia primária e ausência do desenvolvimento mamário[2].

Caso a deficiência seja adquirida após a puberdade, nos homens pode ser evidenciada perda dos pelos axilares, pubianos e corporais. Isso acontece de maneira gradual, porém se torna particularmente proeminente nos pacientes que também exibem hipoadrenalismo. Podem ser observadas ainda a redução do crescimento da barba, do tamanho testicular e da libido, disfunção sexual, diminuição da massa muscular e da massa óssea e alteração da eritropoiese. As alterações de humor, autoestima, concentração, memória e distúrbios do sono também podem ocorrer[51].

Nas mulheres adultas, os sintomas incluem oligomenorreia ou amenorreia, infertilidade, secura vaginal, dispaurenia, osteoporose e a aterosclerose prematura (a longo prazo)[52].

Deficiência de ACTH

O quadro clínico da deficiência de ACTH é resultante da deficiência de cortisol. Como as adrenais estão preservadas, há a manutenção da secreção de mineralocorticoide que é regulada primariamente pelo sistema renina-angiotensina. Assim, as manifestações da insuficiência da suprarrenal no hipopituitarismo são, em geral, insidiosas e menos intensas do que as observadas na insuficiência adrenal primária. Nas formas menos graves, hipotensão postural e taquicardia são as manifestações habituais.

Em adultos, a deficiência crônica e leve de cortisol pode ocasionar quadros de fadiga, letargia, anorexia, perda de peso, redução de libido, artralgia e mialgia. Em crianças, a deficiência de ACTH pode ser associada ao atraso puberal e ao déficit de crescimento. A hipoglicemia pode estar presente em decorrência da gliconeogênese deficiente. Outro achado laboratorial é a eosinofilia. A hiponatremia menos intensa do que a observada na insuficiência adrenal primária pode ocorrer em decorrência da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) resultante da deficiência do cortisol. Ela pode ocorrer, em especial, quando estão presentes a deficiência de ACTH e a de TSH. Os pacientes com deficiência parcial de ACTH podem ser oligossintomáticos ou até mesmo assintomáticos, de forma que o quadro clínico pode não ser evidente até que ocorra uma situação de estresse, ocasião na qual há manifestação clínica.

Portanto, o eixo corticotrófico deve ser avaliado bioquimicamente em todos os pacientes com doença hipotalâmica ou hipofisária a fim de que seja feita sua reposição adequada, prevenindo uma crise de insuficiência adrenal aguda em situações de estresse[53].

Deficiência de TSH

Na evolução do hipopituitarismo, a deficiência de TSH é uma das mais tardias. Os sintomas incluem: fadiga, fraqueza, dificuldade para perder peso, pele seca, pálida e infiltrada, cabelo ressecado e escasso, fala lenta, constipação intestinal, intolerância ao frio, mialgia, artralgia, parestesias, reflexos tendinosos lentos e bradicardia. Nas mulheres, podem ocorrer alterações do ciclo menstrual. Os sintomas geralmente são mais leves que no hipotireoidismo primário devido a certa autonomia da tireoide e da secreção residual de TSH[2].

Deficiência de prolactina

A deficiência de prolactina compromete a lactação, podendo levar a agalactia ou hipogalactia. Na síndrome de Sheehan tem papel relevante a deficiência da prolactina, visto que a ausência da lactação no pós-parto é a queixa principal. Raramente é vista nos casos de lesões hipotalâmicas devido ao efeito inibitório dopaminérgico que o hipotálamo exerce sobre a secreção de prolactina[2].

Diagnóstico laboratorial

Com o desenvolvimento de métodos mais sensíveis de dosagem hormonal, as dosagens basais associadas a um quadro clínico informativo podem dispensar a realização dos testes de estímulos, quando alguns comemorativos estão presentes, como neuro-hipófise ectópica (NHE), deficiência múltipla, irradiação prévia e tumores.

A avaliação laboratorial do hipopituitarismo inclui dosagens hormonais no basal e após o estímulo da secreção dos hormônios da hipófise anterior através dos testes dinâmicos. O teste combinado (megateste) é uma forma prática e eficaz de realizar tal investigação. Consiste na administração de insulina regular (0,1 U a 0,2 U/kg, IV), GnRH (100 µg, IV) e TRH (200 µg, IV), com dosagens realizadas antes (–15 e 0) e 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após a administração desses hormônios. Dessa forma, com a hipoglicemia insulínica, avalia-se a secreção de GH e cortisol; o GnRH avalia a reserva de LH e FSH e o TRH, a reserva de TSH e prolactina. A dosagem de glicemia em todos os tempos é recomendável, para confirmar a hipoglicemia, que só é considerada efetiva quando o nadir é menor que 40 mg/dL. Dosagens basais de IGF-1, IGFBP-3, testosterona (sexo masculino), estradiol (sexo feminino), DHEAS, cortisol e T4 livre também são indicadas[2] (ver Quadro 2).

Deficiência de GH (DGH)

Deficiência de GH na infância

O diagnóstico laboratorial da DGH na criança se faz através dos testes de estímulos de secreção do GH e das dosagens das proteínas IGF-1 e IGFBP-3, cujas concentrações séricas são dependentes da ação do GH. Como o GH é secretado de maneira pulsátil, a sua dosagem isolada não é útil para diagnóstico de sua deficiência. A inves-

Quadro 2. Diagnóstico laboratorial do hipopituitarismo

Eixo hormonal	Dosagens basais	Testes provocativos
Corticotrófico	Cortisol às 8 horas, ACTH	ITT, teste cortrosina
Tireotrófico	T4 livre, TSH	Teste de estímulo com TRH
Gonadotrófico	LH, FSH, Testosterona (M)/estradiol (F)	Teste de estímulo com GnRH
Lactotrófico	Prolactina	Teste de estímulo com TRH
Somatotrófico	IGF-1, IGFBP-3	Teste de estímulo com clonidina, ITT, glucagon GHRH + arginina

tigação deve se iniciar pelas dosagens basais de IGF-1 e IGFBP-3, que por sua vez se relacionam à ação do GH. As concentrações séricas variam de acordo com a idade e sexo e são relativamente estáveis nas 24 horas. Os valores normais dessas proteínas são uma evidência forte contra o diagnóstico de DGH, dispensando a realização dos testes de estímulo. Os valores baixos de IGF-1 podem ocorrer em condições diversas como desnutrição, doenças crônicas, hepatopatias e outros defeitos do eixo GH/IGF-1. Os valores falsamente normais podem ocorrer em crianças com DGH de início recente decorrente de tumores cerebrais e irradiação craniana.

Os principais testes farmacológicos rotineiramente empregados (hipoglicemia, clonidina, arginina e glucagon) são comparáveis quanto à sensibilidade e especificidade[54]. Como 10 a 35% das crianças sem DGH não respondem ao teste de liberação de GH, dois testes de estímulos devem ser realizados para comprovar a deficiência de GH[55] e, mesmo quando submetidas a dois testes distintos, 3 a 10% das crianças normais podem não responder em ambos os testes. Por esta razão, o diagnóstico de DGH é feito em pacientes com quadro clínico compatível e que não responderam em dois testes de estímulo. O uso crônico de corticoides, privação psicossocial, obesidade e idade peripuberal são condições que podem aumentar a taxa de falso diagnóstico de DGH quando baseado apenas nos testes de estímulo[54].

Os primeiros ensaios empregados na determinação do GH utilizavam anticorpos policlonais e os valores de normalidade eram considerados acima de 7 a 10 µg/L, dependendo do centro e pela maior disponibilidade do uso de GH. Com o desenvolvimento de ensaios mais específicos com anticorpos monoclonais ao estímulo de GH, houve uma redução desses níveis. Na Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do HCFMUSP o valor de corte utilizado é de 3,2 µg/L, que foi baseado em estudo avaliando a resposta de GH no teste da clonidina de crianças saudáveis e em portadores de deficiência de GH comprovada[56]. Porém, é preciso ser cuidadoso quanto à adoção de critérios rígidos e inflexíveis, baseados somente no teste de liberação para o diagnóstico da DGH. Em crianças com pico de resposta de GH entre 3,2 e 5,0 ng/mL que apresentam quadro clínico compatível (baixa velocidade de crescimento, IGF-1 e/ou IGFBP-3 baixos) a investigação deve prosseguir com um segundo teste de liberação de GH com ou sem a associação com avaliação por ressonância magnética da integridade das estruturas hipotálamo-hipofisárias.

A realização de rotina de radiografia de sela túrcica nas crianças que iniciam investigação para DGH, além de apresentar baixo custo, pode antecipar o reconhecimento de pacientes com processos expansivos selares. A realização de RM da região hipotálamo-hipofisária para avaliar integridade anatômica das estruturas essenciais para secreção do GH é indicada apenas após a confirmação da deficiência de GH pelos testes de liberação. Porém, em situações de dúvida diagnóstica, a presença de grandes processos expansivos intrasselares (craniofaringioma) ou imagem de neuro-hipófise ectópica apresenta alto valor preditivo para a presença de DGH.

Deficiência de GH no adulto (DGHA)

Considerando que o quadro clínico da DGHA é bastante inespecífico, os pacientes nos quais a avaliação laboratorial é indicada devem ser cuidadosamente selecionados com base em critérios bem definidos. Com poucas exceções, os testes devem ser restritos a pacientes com os seguintes fatores predisponentes: a cirurgia hipofisária, tumores hipotálamo-hipofisários, história de irradiação craniana, evidência radiológica de uma lesão hipofisária, reposição de GH durante a infância e, raramente, níveis séricos de GH e de IGF-I (pareado para idade) inexplicavelmente baixos. No período de transição da adolescência para a vida adulta, em alguns casos há indicação de reteste para DGH, uma vez que até 20% dos pacientes previamente tratados para a DGH na infância apresentam resposta de GH normal no reteste.

O diagnóstico de DGH no adulto (DGHA) deve ser caracterizado bioquimicamente por meio de testes dinâmicos de estímulo que avaliem a secreção de GH (Figura 4). Isso se deve ao fato de que em indivíduos adultos a dosagem de GH e/ou de seus marcadores de ação como IGF-1, que é o melhor marcador bioquímico de secreção de GH, sendo mais específico e sensível que o IGFBP-3, pode não distinguir pessoas normais daquelas com DGH, tornando-se necessária, em cerca de 50% dos casos, a realização de teste de estímulo para diagnóstico de DGHA[49,50].

Por outro lado, os níveis de IGF-1 poderão estar baixos em condições sistêmicas, como doenças crônicas, estado nutricional e uso de outros hormônios (tireoidianos, esteroides sexuais e insulina). Excluídas essas causas de redução dos níveis de IGF-1, a presença de valores abaixo de menos dois desvios-padrão para idade e sexo sugere fortemente uma anormalidade no eixo somatotrófico, aumentando a probabilidade de DGH. Assim, em indivíduos com forte suspeita dessa deficiência (DGHA isolada severa ou deficiência hipofisária múltipla, com mais de três eixos hipofisários), é proposto que níveis baixos de IGF-1 sejam considerados como uma evidência definitiva do DGH, dispensando a necessidade de teste de estímulo[49,50].

Na avaliação da DGHA, o teste de hipoglicemia induzida por insulina (ITT) é considerado o padrão-ouro, pois permite avaliar a integridade dos eixos somatotrófico e corticotrófico. No entanto, o ITT é contraindicado em pacientes idosos e/ou portadores de cardiopatias e quadros convulsivos. Na impossibilidade de sua realização ou quando uma segunda prova de estímulo for necessária, o teste de estímulo com GHRH-arginina é o mais indicado (não disponível no Brasil e temporariamente indisponível nos EUA), desde que a resposta do GH seja analisada de acordo com os valores de corte corrigidos pelo IMC, conforme descrito na Figura 4[49,50]. Na falta deste, e se contraindicado o ITT, o teste do glucagon é considerado uma alternativa para o diagnóstico devido à sua disponibilidade, reprodutibilidade, segurança, ausência

Diagnóstico em adultos com quadro clínico de deficiência de GH

DGH de início na infância com presença de:
- mutações conhecidas ou
- lesões estruturais e ≥ 3 deficiências hormonais hipofisárias

Adultos com histórico de:
- doença orgância, cirurgia ou de radioterapia na região hipotálamo-hipofisária ou
- traumatismo craniano ou
- outras deficiências hipofisárias

Idiopático

IGF-I < valor normal para idade (pelo menos 1 mês após suspensão do GH

Teste de estímulo para avaliar secreção de GH

Tipo de teste	Critério de resposta de GH ao estímulo
ITT	< 5µg/l
Glucagon	< 3 µg/l
GHRH-arginina	IMC < 25 kg/m²: < 11,5 µg/l IMC = 25 a 30 kg/m²: < 8µg/l IMC > 30 kg/m²: < 4,2 µg/l

Reposição com hormônio do crescimento

Figura 4. Diagnóstico em adultos com quadro clínco de DGH.
Adaptado de Molitch ME et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011.

de influência do sexo e de causa hipotalâmica de DGH, e por ter relativamente poucas contraindicações.

O glucagon estimula diretamente a secreção de GH ou o faz indiretamente através de hipoglicemia secundária. Como a liberação de GH pode ser atrasada se comparado aos outros secretagogos, preconizam-se dosagens seriadas de glicemia e de GH a cada 30 minutos, sendo necessária a monitorização do GH por 3 a 4 horas. Com base em pequenas séries, valores de corte de GH entre 2,5 e 3 µg/L parecem ter uma sensibilidade e especificidade adequadas para DGH, entretanto a obesidade pode atenuar a resposta do GH[50], levando a diagnóstico falso-positivo para a doença. O teste da clonidina não é recomendado na avaliação de adultos[49].

Níveis baixos de IGF-1 podem ajudar a distinguir entre DGH verdadeira e uma simples resposta achatada de GH em uma pessoa com IMC elevado[49,50].

Deficiência de gonadotrofinas (hipogonadismo hipogonadotrófico)

Sexo masculino

O diagnóstico de deficiência androgênica é realizado em homens com quadro clínico de hipogonadismo (p. ex., ausência ou atraso do desenvolvimento sexual, redução da libido e ereções espontâneas, ginecomastia, perda de pelos axilares e pubianos) associado com níveis inequivocamente baixos de testosterona total dosada pela manhã (pelo menos duas dosagens) (Figura 5). Para muitos sintomas, o limiar da testosterona corresponde ao limite inferior da variação normal para homens jovens, isto é, aproximadamente 300 ng/dL. A testosterona livre calculada ou testosterona biodisponível deve ser avaliada quando a testosterona total estiver próxima ao limite inferior. Diante de níveis baixos de testosterona, é importante excluir hiperprolactinemia, assim como condições que possam reduzir SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais), como obesidade, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, diabete melito tipo 2, uso de corticosteroide e progestágeno, e deficiência nutricional[22,51].

O espermograma também pode ser realizado. Uma amostra de sêmen normal exclui o hipogonadismo de uma fonte primária ou secundária. É recomendada também a dosagem das gonadotrofinas (LH e FSH) para distinguir entre hipogonadismo primário (testicular) e secundário (hipofisário-hipotalâmico). Níveis baixos ou normais de FSH ou LH em presença de níveis séricos baixos de testosterona indicam hipopituitarismo. Em homens com disfunção testicular primária de causa desconhecida, é sugerida a realização de cariótipo (para excluir

Quadro clínico e diagnóstico de hipogonadismo masculino

Excluir doenças que podem causar sintomas similares: depressão, hipotireoidismo, anemia, apnéia do sono...

Tratamento de eventuais comorbidades e reavaliação

Persistência do quadro clínico

Avaliar T em jejum em duas ocasiões

< 150 ng/mL → Afastar Hiper PRL

230-350 ng/mL* → Dosar: T total, T livre, LH e E2 → T livre < 65 pg/dL, E2 <10 pg/dL

< 230 ng/mL → Reposição com testosterona → Reavaliação após 3 meses de tratamento → Ausência de melhora na força muscular, composição corporal, libido e função sexual → Suspender tratamento e avaliar outra etiologia para os sintomas

> 350 ng/dL → Exclui necessidade de repor T

Figura 5. Quadro clínico e diagnóstico de hipogonadismo masculino.
T: testosterona; E2: estradiol; PRL: prolactina. Adaptado de Ullah MI et al. Horm Metab Res. 2011.

síndrome de Klinefelter), especialmente naqueles com testículo menor que 6 mL. Já na presença de hipogonadismo secundário, é sugerida uma investigação para possível disfunção hipotálamo-hipofisária que inclui a mensuração da prolactina e saturação do ferro, testes da função hipofisária e RM de sela túrcica. Em homens que estejam avaliando infertilidade, é importante a análise de pelo menos dois espermogramas. A densidade mineral óssea em homens com deficiência androgênica severa ou história de fratura de baixo impacto deve ser solicitada[51].

Sexo feminino

A ausência de caracteres sexuais secundários e amenorreia primária, assim como alterações menstruais (oligomenorreia secundária) associadas a níveis baixos de estradiol (< 100 pmol/L) juntamente com concentrações de gonadotrofinas inapropriadamente normais ou baixas são características típicas do hipogonadismo hipogonadotrófico. Nas mulheres pós-menopausa, a ausência dos níveis elevados de gonadotrofinas é altamente sugestiva desse diagnóstico. A presença de hiperprolactinemia deve ser excluída. Os testes dinâmicos têm valor limitado e raramente são utilizados[2].

Deficiência de ACTH

A secreção de ACTH e cortisol segue um ritmo circadiano, com maiores concentrações pela manhã e menores concentrações em torno de meia-noite, e são considerados os hormônios do estresse. Entretanto, valores considerados dentro do valor de referência podem também indicar que a habilidade em responder adequadamente ao estresse esteja prejudicada. O valor de cortisol sérico em jejum às 8 horas menor que 3,6 μg/dL estabelece o diagnóstico

de deficiência adrenal secundária e um valor maior que 18 µg/dL o exclui. Quando os valores de cortisol estiverem entre esses dois resultados será necessário proceder a um teste de estímulo, teste da hipoglicemia insulínica (ITT) ou teste do ACTH exógeno. O ITT é o padrão-ouro para avaliação da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sendo que o pico máximo de cortisol acima de 18 µg/dL exclui insuficiência adrenal[53]. Esse teste não deve ser realizado em casos de epilepsia, cardiopatia e idosos.

A deficiência de ACTH causa atrofia adrenal e hiporregulação dos receptores de ACTH. Logo, o teste com o ACTH sintético (250 µg) em *bolus* (corticotropina, Synacthen®) pode ser usado para diagnóstico de insuficiência adrenal secundária, se for realizado pelo menos quatro semanas após o início da deficiência de ACTH[57]. O cortisol estimulado após 30 minutos menor que 18 µg/dL sugere fortemente a deficiência de ACTH. O teste do Synacthen® com baixa dose (1 µg) pode representar um estímulo mais fisiológico para estimulação máxima da adrenal. Alguns estudos têm evidenciado uma sensibilidade superior na dose de 1 µg, entretanto uma metanálise evidenciou que ambos são semelhantes para diagnóstico de insuficiência adrenal secundária. É preciso considerar que nenhum teste, incluindo ITT, diagnostica todos os pacientes corretamente. Logo, em casos limítrofes, o julgamento clínico e o seguimento são cruciais para diagnóstico da deficiência de ACTH[53].

O organograma utilizado na rotina do HCFMUSP sugere os procedimentos diagnósticos para confirmação ou exclusão da deficiência de ACTH (Figura 6).

Deficiência de TSH

A deficiência de TSH é sugerida por baixos níveis de tiroxina total (T4) e T4 livre (T4L) com níveis de TSH inapropriadamente normais ou baixos. Mais raramente, os valores de TSH podem estar elevados devido à produção biológica de TSH. Não há indicação de dosagem de T3 sérico, uma vez que geralmente se encontra em níveis normais. O teste de estímulo com TRH (hormônio liberador de tireotrofina) deve ser interpretado com cautela, uma vez que resultados falso-negativos para hipotireoidismo secundário (elevações discretas do TSH) podem ocorrer[2] (Figura 7)

Deficiência de prolactina

A deficiência de prolactina é rara e geralmente ocorre após a deficiência de outros hormônios hipofisários, com exceção da síndrome de Sheehan, na qual é o primeiro déficit a ser detectado. A prolactina basal está baixa e não há elevação após o teste do TRH intravenoso (200 µg), o qual permite analisar concomitantemente a função tireotrófica com a avaliação do TSH[2] .

Cortisol basal (8:00 – 9:00) 2 amostras
≤ 3 µg/dL
≥ 18 µg/dL
> 3 e < 18 µg/dL
Com causa de hipopituitarismo
Sem causa de hipopituitarismo
Secreção normal de ACTH
Testes provocativos para reserva de ACTH
Deficiência de ACTH/cortisol
ACTH basal
Normal
Elevado
Deficiência de ACTH/cortisol
Insuficiência adrenal 1ª

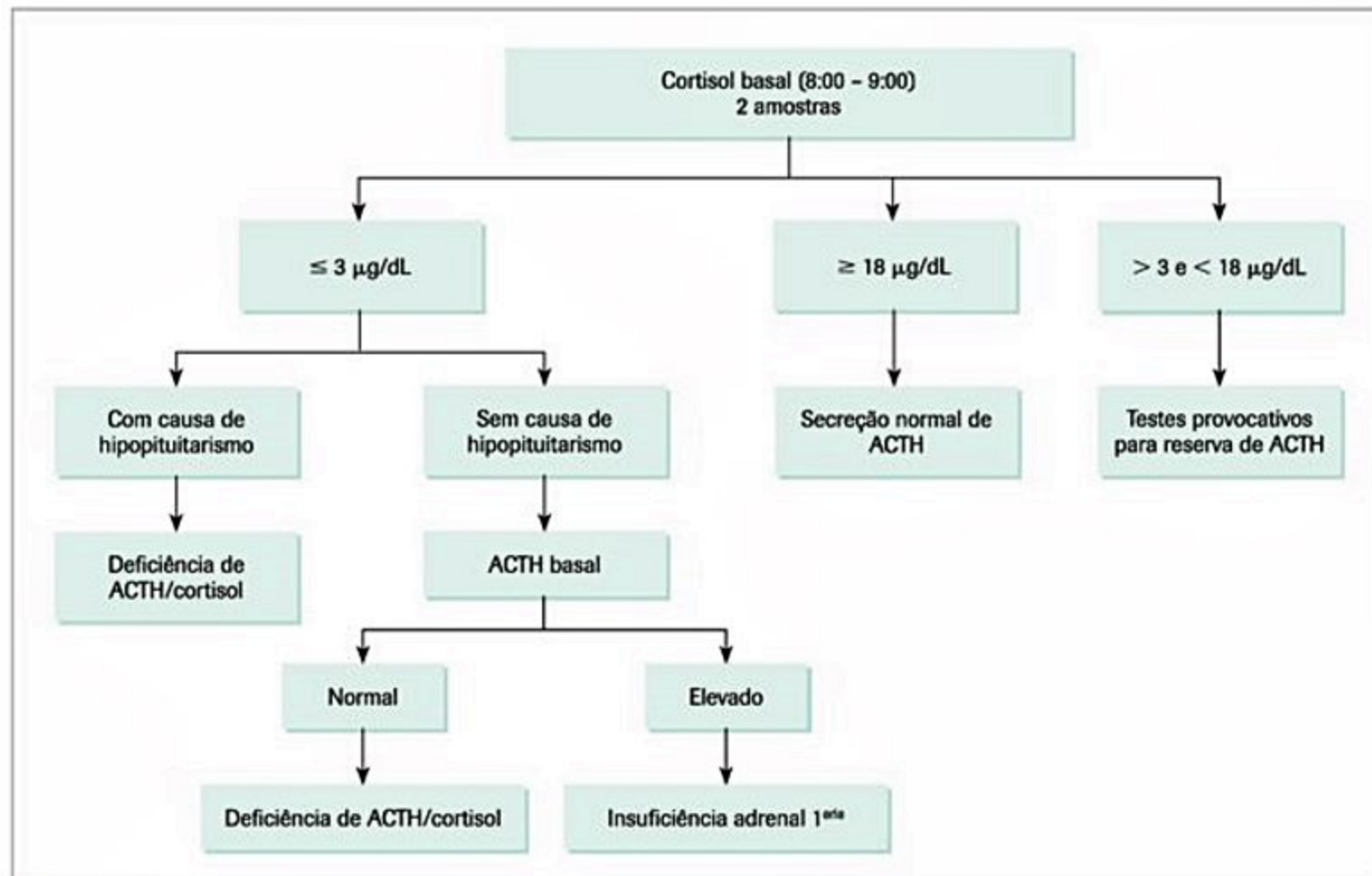



Figura 6. Diagnóstico laboratorial do eixo corticotrófico.

T4L subnormal & TSH inapropriadamente baixo

Verificar outras deficiências hormonais

Avaliação genética

Avaliar história, quadro clínico e medicamentos

RM de hipófise

Mutação no TSHB, PROP1,POU1F1 etc.

Adenoma hipofisário, craniofaringioma ou lesões hipofisárias

Após traumátismo craniano, hemorragia subaracnóide, síndrome de sheehan, após tratamento com GH, hipofisite linfocitária

Figura 7. Algoritmo para investigar deficiência de TSH. Adaptado de Yamada M et al. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008.

Tratamento

O tratamento do hipopituitarismo visa mimetizar a secreção fisiológica dos hormônios deficientes, amenizando os sintomas decorrentes de cada deficiência e melhorando a qualidade de vida do paciente. O tratamento da causa básica do hipopituitarismo deve ser instituído quando aplicável.

Deficiência de GH

Desde a década de 1980, o GH tem sido produzido em larga escala pela técnica de engenharia genética recombinante (hrGH). Todos os pacientes com baixa estatura diagnosticados com DGH na infância confirmados na fase de transição são elegíveis para reposição com hrGH, assim como a DGHA grave (definição bioquímica). Na infância, o tratamento visa corrigir o déficit estatural e melhorar a estatura final, já no adulto, visa corrigir ou melhorar as anormalidades metabólicas, funcionais e neuropsicológicas decorrentes da deficiência somatotrófica. Entretanto, ainda não é consenso na prática clínica a sua prescrição para todo paciente com DGHA grave, fundamentando-se na premissa de que ele tenha ou que possa desenvolver a síndrome da DGHA.

O custo elevado do tratamento, os seus potenciais efeitos colaterais, a ausência de benefício estabelecido sobre os índices de mortalidade e a possibilidade de alternativas terapêuticas direcionadas para as manifestações clínicas da DGHA, como estatinas para dislipidemias e os bisfosfonatos para osteoporose, são fatores que corroboram a conduta de que a administração de hrGH não deve ser feita de maneira aleatória, mas sim individualizada às necessidades e às condições clínicas de cada paciente. Portanto, geralmente, o tratamento é indicado apenas para o subgrupo de pacientes com DGHA grave, que apesar da reposição adequada das outras deficiências hipofisárias apresentam consequências clínicas resultantes da DGHA. Entre elas, talvez as mais importantes e de maior peso na indicação da terapêutica em adultos sejam as alterações referentes à qualidade de vida, incluindo aspectos neuropsicológicos e até psiquiátricos, frequentemente melhorados com a reposição de hrGH[49].

Tal alteração da qualidade de vida não é tão evidente quando a deficiência ocorre na infância, portanto um importante critério para manutenção do tratamento após atingir a estatura final são os benefícios sobre o pico da massa óssea que ocorre entre a 2ª e 3ª décadas de vida. Vale lembrar que a reposição na infância se faz com 0,1 U/kg de peso por dia (33 μg/kg.dia), sendo aumentado para 0,15 U/kg de peso por dia (50 μg/kg.dia) durante a puberdade[50].

Na vida adulta, o início do tratamento se dá com dose fixa baixa, diária, por via subcutânea à noite, e busca mimetizar a secreção fisiológica de GH, sendo titulada em função da resposta clínica e laboratorial e dos efeitos colaterais. As doses de reposição de GH são mais baixas em pacientes idosos e mais elevadas em pacientes na fase de transição. O tratamento com GH é semelhante, independentemente se o paciente tem DGH de início na infância ou de início na vida adulta. Para os pacientes com idade entre 30 e 60 anos, preconiza-se dose inicial de 200 a 300 μg/dia (0,6 a 0,9 UI/dia). A administração diária deve ser aumentada em 100 a 200 μg a cada 1 a 2 meses. Em pacientes acima de 60 anos, a dose inicial é de 100 a 200 μg/dia (0,3 a 0,6 UI/dia), com aumento posterior da dose de forma mais lenta. Pacientes com menos de 30 anos de idade devem iniciar com doses de 400 a 500 μg/dia (1,2 a 1,5 UI/dia). Essa dose ainda pode ser maior em pacientes em transição do tratamento pediátrico para o adulto (Figura 8).

Tratamento da DGH em adultos

↓

Iniciar tratamento com hormônio do crescimento

Idade (anos)	Dose de GH (µg/d | UI/d)
<30	400-500 | 1,2-1,5*
30-60	200-300 | 0,6-0,9
>60	100-200 | 0,3-0,6

↓ Avaliação de IGF-I após 1-2 meses

Titular dose de GH objetivando manter IGF-I normal para idade

Avaliação semestral por 2 anos

Tratamento não eficaz → Descontinuar tratamento

Tratamento eficaz → Monitorização

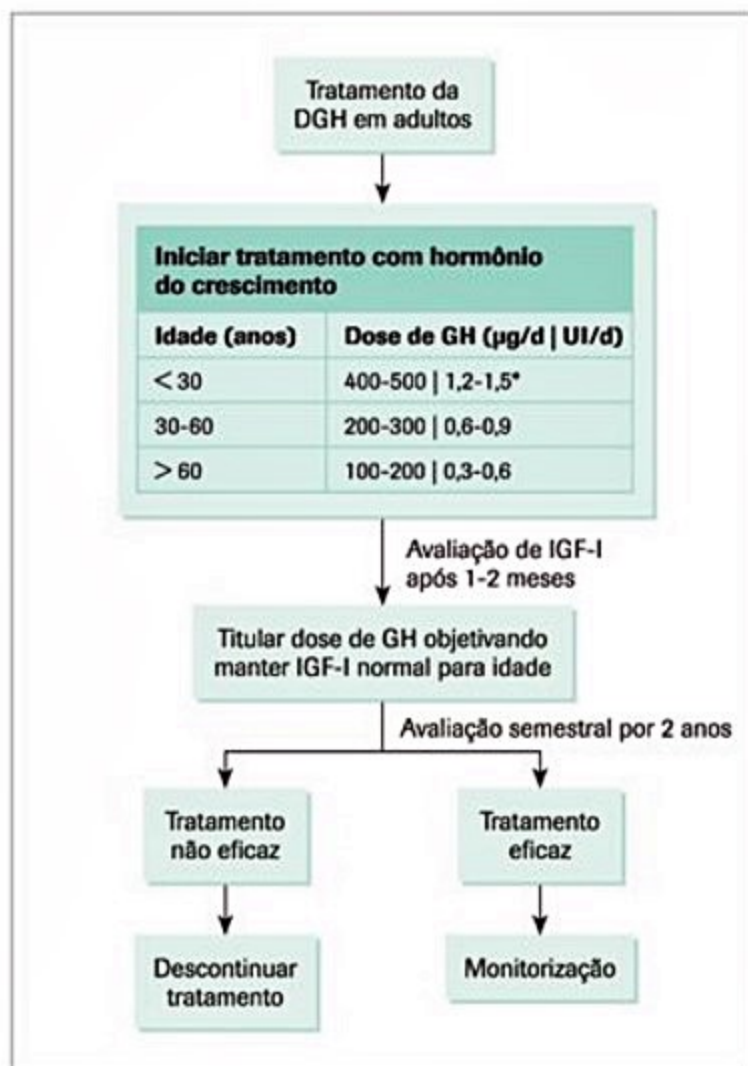



Figura 8. Tratamento da deficiência de GH em adultos. Molitch ME et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011.

* Em pacientes na fase de transição (tratamento pediátrico para adulto): dose pode ser maior.

** O ajuste de dose em idosos pode se fazer de forma mais lenta.

Pacientes do sexo feminino em uso de reposição de estrogênio oral geralmente necessitam de doses substancialmente mais elevadas de GH em relação àquelas em uso de estrógeno transdérmico. A dose de manutenção não deve ser superior a 1 mg/dia (3 UI/dia). Durante a titulação da dose, os pacientes devem ser monitorados a cada 1 a 2 meses. A dose de hrGH deve ser ajustada objetivando resposta clínica apropriada, ausência de efeitos colaterais, nível de IGF-I no intervalo de referência ajustado para idade e normalização de outros parâmetros de resposta ao GH. No seguimento a longo prazo, as avaliações são realizadas semestralmente. Os principais efeitos adversos estão relacionados à retenção de fluidos e incluem parestesias, edema periférico, enrijecimento articular, artralgia e mialgia[49,50].

As mulheres, ao serem comparadas com os homens, especialmente em terapia estrogênica, são cerca de duas vezes menos responsivas a qualquer ajuste de dose de GH, e apresentam menor aumento do IGF-1 sérico. O tratamento com estrogênio oral leva à acentuação do decréscimo do IGF-1 e à elevação nos níveis séricos das IGFBPs. A via transdérmica de estrógenos parece evitar o efeito hepático dos estrogênios na inibição hepática do IGF-1 e na elevação dos níveis séricos das IGFBPs[49].

Os benefícios do tratamento com hrGH em pacientes com DGHA ocorrem na composição corporal, ganho de massa óssea, nos fatores de risco cardiovascular e na qualidade de vida. É descrito um aumento da mortalidade nos pacientes portadores de hipopituitarismo e o papel do DGH nesta mortalidade ainda está sendo discutido[50].

Após início do tratamento com rhGH em pacientes diabéticos pode ser necessário ajuste nas medicações antidiabéticas. Também é importante que a função adrenal e tireoidiana seja monitorada durante o tratamento com rhGH, pois pode haver a redução dos níveis de T4L e do cortisol sérico devido à reversão do aumento da conversão da cortisona para cortisol durante o estado de deficiência de GH[50] (Quadro 3).

Deficiência de ACTH

O tratamento da deficiência de ACTH, que induz primariamente a deficiência de cortisol, consiste da administração de glicocorticoides (hidrocortisona ou prednisona) na dose e período do dia adequado para mimetizar o padrão fisiológico de secreção do cortisol. Nas crianças, a reposição é feita preferencialmente com hidrocortisona oral (10 a 12 mg/m^2 de superfície corporal) dividida em duas tomadas diárias com a maior dose ao levantar. Nos adultos, a dose de hidrocortisona é de 10 a 25 mg/dia dividida em duas tomadas diárias (a maior dose ao se levantar) e a de prednisona é de 5 a 7,5 mg/dia[53,58] (Figura 9).

Os pacientes devem ser instruídos a dobrar a dose do glicocorticoide nos períodos de doença ou outros tipos de estresse, como infecções, cirurgias e traumas. Todo pa-

Quadro 3. Tratamento integrado do hipopituitarismo

Eixo	Fisiopatologia DGH	Níveis hormonais sem reposição de GH	Níveis hormonais em reposição de GH
Corticotrófico	↓ atividade 11 beta HSD1, ↓ a interconversão de cortisol a corticosterona	↑ Cortisol basal	▪ ↑ degradação Cortisol ▪ Atenção aos níveis de reposição do cortisol
Tireotrófico	↓ conversão periférica de T4 em T3 (forma ativa)	Manter T4 livre metade superior da referência (em torno de 1,0 mg/dL)	▪ Evitar tirotoxicose ▪ Manter T4 livre na média da referência
Gonadotrófico			Reposição estrogênica oral requerem > dose de GH

Tratamento de insuficiência adrenal secundária

Crianças
- Hidrocortisona:10 a 12 mg/m² - 2 a 3x ao dia
- Acetato de cortisona: 12 a 15 mg/m² de superfície corporal

Adultos
- Hidrocortisona:10 a 25 mg/dia - 2 a 3x ao dia
- Acetato de cortisona: 25 a 37,5 mg/dia
- Prednisona: 5-7,5 mg/dia

Uso de dose adicional de 5-10 mg de hidrocortisona durante situações estressantes físicas ou psicológicas

Figura 9. Tratamento de insuficiência adrenal secundária. Øksnes M et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015.

ciente deve ser orientado sobre a gravidade de sua condição e o uso de identificadores (p. ex., pulseiras, correntes, carta ou cartões), o que facilita o atendimento nos casos de urgência médica. No caso de ausência da melhora dos sintomas com o dobro da dose diária, os pacientes devem ser orientados a procurar o pronto-socorro para fazer reposição de hidrocortisona via intravenosa com adequada reposição hidroeletrolítica visando restaurar a volemia. A reposição de mineralocorticoides é raramente necessária no hipopituitarismo.

A monitorização terapêutica deve ser realizada pela avaliação clínica. Subtratamento é evidenciado pela presença ou manutenção dos sintomas. Por outro lado, o tratamento excessivo resulta nas manifestações clínicas de hipercortisolismo, como ganho de peso, estrias, fraqueza, perda de massa óssea, hipertensão arterial e, na criança, desaceleração da velocidade de crescimento.

Deficiência de TSH

A deficiência de TSH é tratada com a reposição de L-tiroxina (L-T4). Algumas peculiaridades devem ser alertadas no tratamento do hipotireoidismo secundário, como:

1. A reposição com L-T4 não dever ser iniciada antes de avaliar a função adrenal. Uma vez que a insuficiência adrenal deve ser tratada antes do hipotireoidismo.

2. A monitorização do tratamento deve ser realizada com o T4 livre sérico (T4L) ou do índice de T4 livre e não com o TSH (Figura 10).

A rapidez com a qual a normalização dos níveis de hormônio tireoidiano deve ser restaurada depende de fatores como: idade do paciente, duração e severidade do hipotireoidismo, e presença ou ausência de outras doenças, especialmente as do sistema cardiovascular.

Em crianças, a dose pode chegar a 10 µg/kg/dia nos recém-natos, sendo essa dose diminuída com o avançar

Suspeita de hipotireoidismo central
Presença de insuficiência adrenal?
não
sim
Investigar tumor
Reposição de glicorticóide 1-2 semanas antes de iniciar L-T4
sim
não
Cirurgia
Iniciar L-T4
Crianças: até 4,0 µg/kg/kg
Adultos: ~1,6 µg/kg
Idosos: ~1,0 µg/kg/d
Reavaliação
Manter T4L na faixa superior da normalidade
Deficiência transitória
não
sim
Suspender L-T4

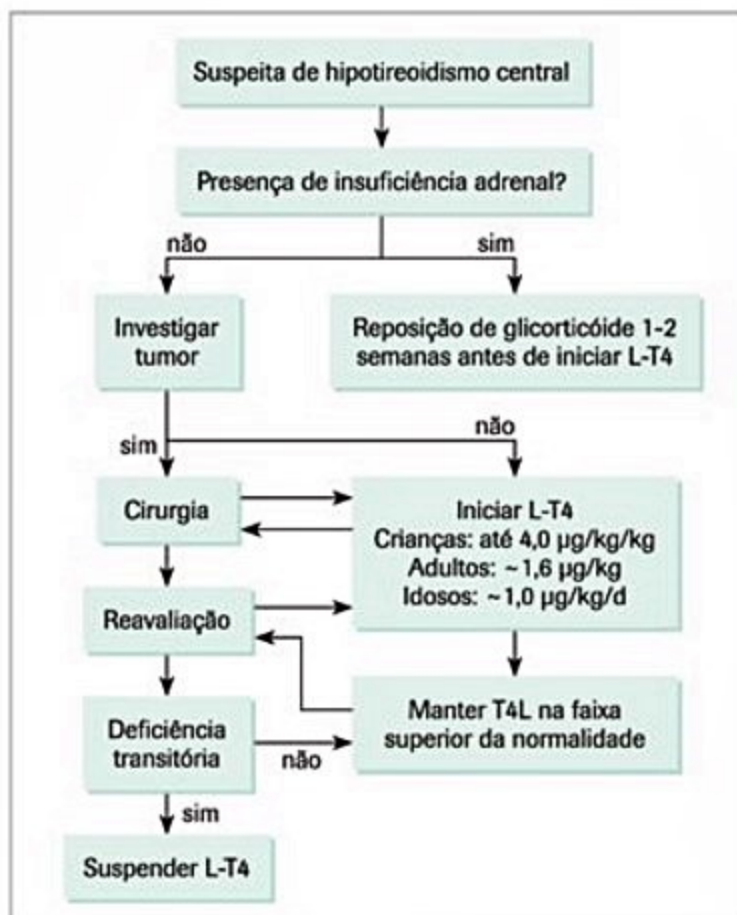



Figura 10. Abordagem diagnóstica e terapêutica de insuficiência de cortisol e TSH. L-T4: levotiroxina sódica.
Fonte: Adaptado de Yamada M et al. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008.

da idade. Nos pacientes idosos, deve-se iniciar a reposição de L-T4 com doses pequenas, aumentando gradualmente, evitando efeitos colaterais, principalmente isquemia ou arritmia cardíaca[2].

Na maioria dos adultos com idade inferior a 60 anos, a dose inicial de reposição de L-T4 fica entre 1,6 e 1,8 µg/kg de peso corporal ideal[59]; não há necessidade de titulação da dose. Em casos de substituição gradual da L-T4, inicia-se o tratamento com 25 µg/kg e a cada quatro semanas faz-se o controle hormonal. Não há diferenças entre uma dose inicial baixa ou plena, e a dose habitual de L-T4 varia de 1 a 2 µg/kg/dia, sendo recomendável iniciar com doses menores (25 µg) e aumentar 25 µg a cada 1 a 2 semanas.

A adequação do tratamento é determinada pela avaliação periódica do quadro clínico e da medida dos níveis séricos de T4 livre em jejum, antes da administração da L-T4 diária. Os níveis séricos de TL4 devem ser mantidos na faixa da metade superior da variação da normalidade. Os pacientes com níveis séricos na metade inferior da normalidade podem exibir menores níveis séricos de T3 livre e menor temperatura corporal[60].

Deficiência de gonadotrofinas

O tratamento da deficiência das gonadotrofinas depende do sexo e da idade, e se existe o interesse da restauração da função gonadal e da fertilidade. Embora o tra-

tamento mais simples e mais bem-sucedido para ambos, homens e mulheres com hipogonadismo tanto hipergonadotrófico como hipogonadotrófico, seja a substituição dos esteroides sexuais, no hipogonadismo hipogonadotrófico, essa reposição não confere fertilidade, e em homens, não estimula o crescimento testicular.

Hipogonadismo hipogonadotrófico masculino

Infância

No sexo masculino, o micropênis devido ao hipopituitarismo congênito requer administração de testosterona ou di-hidrotestosterona com o objetivo de aumentar a genitália. Os ésteres de testosterona de longa duração podem ser usados, como enantato de testosterona 25 mg via intramuscular (IM) a cada quatro semanas por três meses. Se não ocorrer aumento satisfatório no comprimento do pênis (> 0,9 cm), um novo ciclo de administração de testosterona pode ser dado[2].

Indução da puberdade

No sexo masculino, recomenda-se a administração de ésteres de testosterona (enantato ou cipionato de testosterona) 25 a 50 mg IM a cada quatro semanas, com aumento lento e progressivo, sendo as dosagens aumentadas a cada 6 a 12 meses e a dose de reposição de adulto é alcançada em 3 a 5 anos. A terapia androgênica não aumenta o volume testicular. Se este último for desejável ou se há o desejo de fertilidade, o tratamento com gonadotrofinas ou GnRH é necessário[2].

Vida adulta

A terapia de reposição com testosterona pode ser iniciada com formulações de uso oral, injetável, tópico ou implantável. O esquema terapêutico depende da preferência do paciente, farmacocinética, disponibilidade da formulação e custo econômico[51].

Com a administração de preparações injetáveis de ésteres de testosterona (enantato ou cipionato) a cada 2 a 3 semanas, na dose de 200 a 250 mg/dose há uma ampla variação dos níveis séricos de testosterona, com níveis suprafisiológicos imediatamente após a aplicação, e níveis abaixo ou dentro da meta terapêutica nos dias subsequentes.

Os efeitos colaterais incluem instabilidade de humor, oscilação de libido e potência sexual, ginecomastia e acne. Recentemente, foi lançada no mercado uma preparação de ação prolongada (undecanoato de testosterona) que permite a administração trimestral, mantendo concentrações estáveis da testosterona durante o período. As formulações transdérmicas são atrativas e uma alternativa viável; há apresentações de 5 a 10 g de formulações em gel a 1% (em 2013 foi lançada no Brasil a solução de testosterona a 2% para uso tópico diário em axilas). A dose diária varia de 5 a 10 mg de testosterona, o que gera níveis plasmáticos mais estáveis de testosterona em poucos dias. Deve-se alertar o paciente para a possibilidade de virilização da esposa e dos filhos por absorção de testosterona por contato com a pele[2,51].

O ajuste da terapia androgênica é baseado nas medidas séricas de testosterona antes e na véspera da próxima aplicação da injeção. Hemoglobina e hematócrito devem ser monitorados a cada três meses após cada ajuste de dose e, posteriormente, anualmente. Testes de função hepática e perfil lipídico devem ser obtidos anualmente. O paciente deve ser alertado do risco de obstrução urinária ou excesso de libido. O toque retal e o PSA devem ser obtidos em indivíduos de meia-idade e idosos. O nível de PSA sérico deve ser mensurado a cada 1 a 3 meses após o início do tratamento, e anualmente de acordo com as recomendações do urologista. Se o PSA estiver elevado e/ou houver presença de nódulos ou irregularidades na próstata, o paciente deve ser referido ao urologista. A densitometria óssea deve ser realizada nos pacientes recebendo testosterona antes do tratamento e depois regularmente a cada dois anos. A idade óssea deve ser monitorada em indivíduos pré-púberes para evitar o fechamento prematuro das epífises ósseas. O uso de andrógenos deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca ou renal ou hipertensão severa[2,51].

Os protocolos de indução de fertilidade incluem terapia com GnRH pulsátil para estimular a espermatogênese nos homens com deficiência de GnRH e secreção normal de gonadotrofinas. Terapia com gonadotrofinas é efetiva nos pacientes com deficiência de gonadotrofinas ou resistência ao GnRH. A terapêutica com hCG (1.000 a 2.500 UI, IM, duas vezes por semana por 8 a 12 semanas) é útil em pacientes com hipogonadismo de início na vida adulta com secreção residual de FSH[2].

Hipogonadismo hipogonadotrófico feminino

A idade cronológica média para induzir a puberdade em meninas é aos 11 anos. Diversos protocolos são disponibilizados: estrógenos conjugados (dose inicial de 0,15 mg ao dia ou 0,3 mg em dias alternados); etinilestradiol (dose inicial de 0,05 a 0,1 µg/kg diariamente e depois 2,5 a 5 µg/kg diariamente); ou 17-beta-estradiol (dose inicial de 5 µg/kg diariamente) podem ser administrados aumentando-se a dose a cada 6 a 12 meses durante o seguimento por 2 a 3 anos, atingindo a dose de reposição de adulto (0,6 a 1,25 mg de estrógenos conjugados; 10 a 20 µg de etinil-estradiol ou 1 a 2 mg de 17-beta-estradiol diariamente). Após seis meses de tratamento ou no caso de sangramento vaginal, a administração cíclica de progestágenos (geralmente acetato de medroxiprogesterona 5 a 10 mg ao dia ou noretisterona 0,7 a 1 mg ao dia) deve ser adicionada nos primeiros 12 a 14 dias do mês para instituir os ciclos menstruais mensais[2,52].

Como alternativa, há os *patches* liberadores de estrógeno por via transdérmica (25 µg de 17-beta-estradiol diariamente), sendo que a dose deverá ser aumentada gradativamente até atingir a dose de reposição de adulto (50 a 100 µg/dia). A via transdérmica é preferível para mulheres tabagistas ou que apresentam cefaleia,

hipertrigliceridemia, distúrbios hepatobiliares, doença fibrocística da mama ou tromboembolismo venoso. O impacto a longo prazo da terapia de reposição estrogênica na morbidade cardiovascular e indução de câncer de mama em mulheres hipogonádicas é até o momento desconhecido[2,52].

A indução da fertilidade requer a administração pulsátil de GnRH, sendo este o tratamento de escolha para induzir ovulação nos pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico hipotalâmico e o eixo gonadotrófico normal. A terapia com gonadotrofinas (LH e FSH) é indicada nas pacientes com deficiência de gonadotrofinas ou resistência ao GnRH[2].

Deficiência de prolactina

A única manifestação conhecida da deficiência de prolactina é a ausência de lactação após o parto (agalactia), e até o momento não há uma opção terapêutica disponível[2].

Tratamento integrado do hipopituitarismo

Vale lembrar que o tratamento do hipopituitarismo não pode ser feito de forma isolada, pois todos os setores a serem repostos sofrem alterações na falta de GH que devem ser levadas em consideração no momento do tratamento e a isso denominamos tratamento interligado do hipopituitarismo[50] (Quadros 3).

Considerações finais

Hipopituitarismo é a insuficiência parcial ou completa da secreção dos hormônios da hipófise anterior que pode resultar de doença hipofisária ou hipotalâmica. Pode ser de causa genética ou adquirida, de início na infância ou na vida adulta. A elucidação dos fatores genéticos envolvidos na organogênese hipofisária representou um grande avanço na compreensão da fisiopatologia do hipopituitarismo, refletindo-se na maior rapidez do diagnóstico e instituição precoce da reposição hormonal. A história clínica, o exame físico e as dosagens hormonais detectam as deficiências hipofisárias. A RM do sistema nervoso central contribui de forma significativa na detecção da etiologia do hipopituitarismo.

As reposições hormonais requeridas devem ser prontamente instituídas e monitoradas clínica e laboratorialmente, resultando na melhor qualidade de vida do paciente e redução dos riscos de comorbidades. São apresentadas as principais causas genéticas e adquiridas de hipopituitarismo, bem como diretrizes para os diagnósticos clínico, hormonal e de imagens. Em alguns casos de hipopituitarismo adquirido há necessidade de se avaliar a necessidade de permanência da terapia de reposição hormonal a longo prazo. Nos casos agudos, se necessário, cerca de um mês após a alta hospitalar e recuperação do evento agudo, os pacientes são testados para determinar se o defeito endócrino persiste. Isso irá depender da etiologia, uma vez que a remoção de tumor ou a melhora do processo infeccioso/inflamatório podem permitir a recuperação da função. Portanto, nova avaliação hormonal definirá se o paciente precisa permanecer em terapia de reposição hormonal ao longo da vida.

Finalmente, o tratamento de cada deficiência hormonal é detalhado, facilitando dessa forma o raciocínio clínico.

Referências bibliográficas

1. Melmed S, Kleiberg D. Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2003.
2. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. Pituitary. 2006;9(4):335-42.
3. Cooper GM, Hausman RE, eds. The cell: a molecular approach. 3rd ed. Washington: ASM Press/Sunderland: Sinauer Associates; 2004.
4. Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, Robinson IC, Dattani MT. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. Endocr Rev. 2009; 30(7):790-829.
5. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet. 1998;18(2):147-9.
6. Cogan JD, Wu W, Phillips JA, Arnhold IJ, Agapito A, Fofanova OV, et al. The PROP1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(9):3346-9.
7. Mendonca BB, Osorio MG, Latronico AC, Estefan V, Lo LS, Arnhold IJ. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301,G302 in the PROP1 gene. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(3):942-5.
8. Arroyo A, Pernasetti F, Vasilyev VV, Amato P, Yen SS, Mellon PL. A unique case of combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation (R120C) associated with normal height and absent puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 57(2):283-91.
9. Vallette-Kasic S, Barlier A, Teinturier C, Diaz A, Manavela M, Berthezène F, et al. PROP1 gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(9):4529-35.
10. Riepe FG, Partsch CJ, Blankenstein O, Mönig H, Pfäffle RW, Sippell WG. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to PROP1 mutation. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4353-7.
11. Turton JP, Mehta A, Raza J, Woods KS, Tiulpakov A, Cassar J, et al. Mutations within the transcription factor PROP1 are rare in a cohort of patients with sporadic combined pituitary hormone deficiency (CPHD). Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(1):10-8.
12. Pfäffle RW, DiMattia GE, Parks JS, Brown MR, Wit JM, Jansen M, et al. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. Science. 1992; 257(5073):1118-21.
13. Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. Science. 1992; 257(5073):1115-8.
14. Pellegrini-Bouiller I, Bélicar P, Barlier A, Gunz G, Charvet JP, Jaquet P, et al. A new mutation of the gene encoding the transcription factor Pit-1 is responsible for combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81(8):2790-6.
15. Turton JP, Reynaud R, Mehta A, Torpiano J, Saveanu A, Woods KS, et al. Novel mutations within the POU1F1 gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4762-70.
16. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Mårtensson IL, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. Nat Genet. 1998;19(2):125-33.
17. Carvalho LR, Woods KS, Mendonca BB, Marcal N, Zamparini AL, Stifani S, et al. A homozygous mutation in HESX1 is associated with evolving hypopituitarism due to impaired repressor-corepressor interaction. J Clin Invest. 2003;112(8):1192-201.
18. Sobrier ML, Netchine I, Heinrichs C, Thibaud N, Vié-Luton MP, Van Vliet G, et al. Alu-element insertion in the homeodomain of HESX1 and aplasia of the anterior pituitary. Hum Mutat. 2005;25(5):503.
19. Roessler E, Du YZ, Mullor JL, Casas E, Allen WP, Gillessen-Kaesbach G, et al. Loss-of-function mutations in the human GLI2 gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(23):13424-9.
20. França MM, Jorge AA, Carvalho LR, Costalonga EF, Vasques GA, Leite CC, et al. Novel heterozygous nonsense GLI2 mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11): E384-91.
21. França MM, Jorge AA, Carvalho LR, Costalonga EF, Otto AP, Correa FA, et al. Relatively high frequency of non-synonymous GLI2 variants in patients with congenital hypopituitarism without holoprosencephaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(4):551-7.

22. Ragge NK, Brown AG, Poloschek CM, Lorenz B, Henderson RA, Clarke MP, et al. Heterozygous mutations of OTX2 cause severe ocular malformations. Am J Hum Genet. 2005;76(6):1008-22.
23. Tajima T, Ishizu K, Nakamura A. Molecular and clinical findings in patients with LHX4 and OTX2 mutations. Clin Pediatr Endocrinol. 2013;22(2):15-23.
24. Diaczok D, Romero C, Zunich J, Marshall I, Radovick S. A novel dominant negative mutation of OTX2 associated with combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4351-9.
25. Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, van Trotsenburg AS, Oostdijk W, Voshol P, et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. Nat Genet. 2012;44(12): 1375-81.
26. Webb EA, AlMutair A, Kelberman D, Bacchelli C, Chanudet E, Lescai F, et al. ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies. Brain. 2013;136(Pt 10):3096-105.
27. Brue T, Quentien MH, Khetchoumian K, Bensa M, Capo-Chichi JM, Delemer B, et al. Mutations in NFKB2 and potential genetic heterogeneity in patients with DAVID syndrome, having variable endocrine and immune deficiencies. BMC Med Genet. 2014;15:139.
28. Karaca E, Buyukkaya R, Pehlivan D, Charng WL, Yaykasli KO, Bayram Y, et al. Whole-exome sequencing identifies homozygous GPR161 mutation in a family with pituitary stalk interruption syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2014;100 (1):E140-7.
29. Asakura Y, Muroya K, Hanakawa J, Sato T, Aida N, Narumi S, et al. Combined pituitary hormone deficiency with unique pituitary dysplasia and morning glory syndrome related to a heterozygous PROKR2 mutation. Clin Pediatr Endocrinol. 2015;24(1):27-32.
30. Lucas-Herald AK, Kinning E, Iida A, Wang Z, Miyake N, Ikegawa S, et al. A case of functional growth hormone deficiency and early growth retardation in a child with IFT172 mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1221-4.
31. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4769-75.
32. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10):3717-26.
33. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. Endocr Rev. 2006;27(4):371-97.
34. Muller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. J Clin Endocrinol Metab. 1991;96(7):1981-91.
35. Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. Neurosurg Focus. 2004;16(4):E8.
36. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfias S, Kontogeorgos G, Sakas DE, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2):574-80.
37. Glezer A, Paraiba DB, Bronstein MD. Rare sellar lesions. E Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37(1):195-211, x.
38. Rush S, Cooper PR. Symptom resolution, tumor control, and side effects following postoperative radiotherapy for pituitary macroadenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(5):1031-4.
39. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. Rev Endocr Metab Disord. 2009;10(2):135-44.
40. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(4):2451-5.
41. Antonini SR RF, Marui S, Carvalho LRS, Melo ME, Abrão MG, Jorge AAL, Arnhold IJP. Hipopituitarismo anterior. In: Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, Castro M, Elias LLK, eds. Neuroendocrinologia básica e aplicada. 1st ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
42. Gutenberg A, Hans V, Puchner MJ, Kreutzer J, Bruck W, Caturegli P, et al. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. Eur J Endocrinol. 2006;155 (1):101-7.
43. Chandler WF, Barkan AL. Treatment of pituitary tumors: a surgical perspective. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37(1):51-66, viii.
44. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(9):4137-41.
45. Heshmati HM, Fatourechi V, Dagam SA, Piepgras DG. Hypopituitarism caused by intrasellar aneurysms. Mayo Clin Proc. 2001;76(8):789-93.
46. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. Primary empty sella. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(9):5471-7.
47. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(4):1353-61.
48. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). Clin Endocrinol (Oxf). 2006;64(5):481-8.
49. Jallad RS, Bronstein MD. [Growth hormone deficiency in adulthood: how to diagnose and when to treat?]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52(5):861-71. Portuguese.
50. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1587-609.
51. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95 (6):2536-59.
52. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. Endocr Pract. 2011;17(6):949-54.
53. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. Lancet. 2007;369(9571):1461-70.
54. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz R, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res. 2001;11(3):137-65.
55. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(11):3990-3.
56. Silva EG, Slhessarenko N, Arnhold IJ, Batista MC, Estefan V, Osorio MG, et al. GH values after clonidine stimulation measured by immunofluorometric assay in normal prepubertal children and GH-deficient patients. Horm Res. 2003;59(5): 229-33.
57. Courtney CH, McAllister AS, Bell PM, McCance DR, Leslie H, Sheridan B, et al. Low- and standard-dose corticotropin and insulin hypoglycemia testing in the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal function after pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(4):1712-7.
58. Oksnes M, Ross R, Lovas K. Optimal glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(1):3-15.
59. Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. Thyroid. 2011; 21(8):821-7.
60. Hirata Y, Fukuoka H, Iguchi G, Iwahashi Y, Fujita Y, Hari Y, et al. Median-lower normal levels of serum thyroxine are associated with low triiodothyronine levels and body temperature in patients with central hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2015;173(2):247-56.
61. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. J Neurooncol. 2014;117(3):379-94.

Hiperprolactinemia e Prolactinomas

8

Nina Rosa de Castro Musolino
Diane Belchior Paraiba
Andrea Glezer

SUMÁRIO

Introdução e definições

A prolactina (PRL) é o hormônio hipofisário essencial para a galactopoiese no período puerperal. Além disso, exerce diversas ações no sistema reprodutivo, regulando, de forma negativa, os hormônios hipofisários, LH e FSH, responsáveis pelo estímulo gonadal, bem como inibindo a esteroidogênese (secreção de estrogênio, progesterona e testosterona) gonadal.

A hiperprolactinemia, ou elevação do nível sérico de PRL, é a alteração do eixo hipotálamo-hipofisário mais comum; é também etiologia importante de galactorreia e alterações menstruais em mulheres, de redução da potência sexual em homens, além de ser causa de infertilidade e redução da libido em ambos os sexos. A hiperprolactinemia pode ser de origem fisiológica, como gravidez, puerpério e estresse; associada à insuficiência renal e hepática e a doenças endócrinas, como o hipotireoidismo; decorrente do uso de fármacos; ou ainda, causada por lesões da região hipotálamo-hipofisária, produtoras ou não de PRL. Mais recentemente, a macroprolactinemia foi descrita como etiologia prevalente entre indivíduos hiperprolactinêmicos. Em geral, é uma condição benigna e não relacionada aos sintomas específicos da hiperprolactinemia.

A definição de hiperprolactinemia se baseia apenas no achado laboratorial da elevação dos níveis séricos de PRL, porém a identificação correta de sua etiologia é fundamental para o tratamento específico.

Dados epidemiológicos

A prevalência de hiperprolactinemia, com manifestação clínica, na população adulta geral é de, aproximadamente, 0,4%. O achado de hiperprolactinemia laboratorial é muito mais comum, sobretudo em mulheres em idade reprodutiva[1]. Ao avaliar as mulheres com sintomas, observa-se que a hiperprolactinemia ocorre em 15 a 20% das mulheres com oligoamenorreia, em 30% daquelas com galactorreia ou infertilidade e em até 75% das mulheres com amenorreia e galactorreia[2]. A macroprolactinemia, definida pela presença da macroprolactina como principal isoforma circulante, ocorre, em média, em 25% dos indivíduos hiperprolactinêmicos[3]. Em geral, é uma condição benigna, uma vez que a macroprolactina apresenta baixa atividade biológica[4]. Em homens, embora a hiperprolactinemia esteja ligada ao hipogonadismo, é encontrada em 2 a 25% dos casos de impotência e apenas em 1 a 5% dos casos de infertilidade[5].

O prolactinoma é a principal causa patológica da hiperprolactinemia, além de ser o tumor hipofisário mais comum. Em estudos de autópsia de casos não selecionados, foram encontrados adenomas hipofisários em 1,5 a 26,7% das hipófises examinadas, sendo que o prolactinoma foi o mais frequente, ocorrendo em 23 a 66% dos adenomas estudados por imuno-histoquímica[6]. Nos estudos

clínicos de adenomas hipofisários, os prolactinomas também são diagnosticados em até 45% dos casos[2]. Estima-se que a sua prevalência seja de 100 a 500 casos/milhão de habitantes[2,7]. Dentre os prolactinomas, os microprolactinomas (com diâmetro ≤ 10 mm) são os mais comuns, diagnosticados principalmente em mulheres, enquanto os macroprolactinomas (com diâmetro > 10 mm) ocorrem com mais frequência em homens e em adolescentes de ambos os sexos. Embora possam ser diagnosticados em qualquer idade, são mais prevalentes entre a 3ª e a 4ª décadas de vida[7,8]. Os prolactinomas ocorrem em cerca de 20% dos pacientes com neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM-1), sendo o tumor hipofisário mais frequente na associação; nesses casos, os macroprolactinomas costumam apresentar comportamento mais agressivo e maior resistência aos tratamentos habituais[2]. O carcinoma hipofisário produtor de PRL e os casos familiares isolados de prolactinomas são muito raros.

Etiologia e fisiopatologia

O Quadro 1 relaciona as diversas causas de hiperprolactinemia, que podem ser divididas em fisiológicas, farmacológicas e patológicas. Quando nenhuma das causas citadas é identificada, a hiperprolactinemia é considerada idiopática. Atualmente, a macroprolactinemia é considerada etiologia frequente, sobretudo na hiperprolactinemia assintomática. Qualquer lesão que interrompa ou prejudique o aporte de dopamina à hipófise pode levar à produção elevada de PRL pelos lactotrofos hipofisários normais, causando a denominada hiperprolactinemia de desconexão hipotálamo-hipofisária. Assim, outros tumores hipofisários ou qualquer lesão hipotalâmica, como adenomas hipofisários não produtores de prolactina, tumores extrasselares, lesões císticas vasculares ou infiltrativas, podem cursar com hiperprolactinemia, que, nesses casos, raramente é superior a 100 ou 150 ng/mL[7-9].

Diversos fármacos também podem elevar a PRL sérica, seja por inibir a ação inibitória da dopamina, como os antidopaminérgicos, seja por estimular a produção de PRL.

Os prolactinomas, ou adenomas hipofisários produtores de PRL, são tumores monoclonais com patogênese ainda não completamente conhecida. Entre os genes possivelmente relacionados ao seu desenvolvimento, o PTTG (*pituitary tumor transforming gene*) e o HST (*heparin-binding secretory transforming gene*) parecem atuar por meio do FGF-2 e do FGF-4 (*fibroblast growing factors*), induzindo a angiogênese. O papel facilitador dos estrogênios e, provavelmente, da redução da inibição dopaminérgica hipotalâmica também devem estar relacionados ao desenvolvimento dos prolactinomas (ver capítulo sobre tumorigênese hipofisária)[7,9]. A hiperprolactinemia pode ser ainda decorrente de tumores que cossecretam o hormônio de crescimento (GH) e a PRL. Nesses casos, a acromegalia é o quadro clínico mais importante, com exceção do chamado *acidophil stem cell adenoma*, no qual os sintomas da acromegalia podem ser discretos e a hiperprolactinemia pode ser a principal manifestação (ver capítulo "Acromegalia").

Quadro clínico

Os sintomas relacionados à hiperprolactinemia dependem, sobretudo, da ação inibitória da PRL sobre o eixo gonadal e do seu efeito estimulatório sobre as glândulas

Quadro 1. Causas de hiperprolactinemia
Fisiológicas
Gestação
Lactação
Atividade física
Estresse
Estímulo mamário
Farmacológicas
Antipsicóticos
Fenotiazina
Haloperidol
Risperidona
Antieméticos
Metoclopramida
Domperidona
Antidepressivos
Sulpiride
Inibidores da MAO
Tricíclicos
Inibidores da recaptação da serotonina
Outros
Opióides
Estrogênios
Verapamil
Inibidores de proteases
Patológicas
Adenomas hipofisários
Prolactinoma
Acromegalia
Outras lesões hipofisárias
Adenoma não-funcionante
Doença de Cushing
Metástase
Sela vazia
Cistos selares
Doenças infiltrativas (hipofisite histiocitose)
Vascular (aneurisma)
Doenças hipotalâmicas
Tumores (meningioma, craniofaringioma, glioma, hamartoma, outros)
Cistos
Doenças infiltrativas (hipofisite, sarcoidose, tuberculose histiocitose)
Secção da haste hipofisária
Lesão actínica
Outras
Hipotireoidismo primário
Insuficiência renal crônica
Cirrose
Lesões de parede torácica
Macroprolactina
Idiopática

mamárias. Os efeitos da hiperprolactinemia sobre a função ovariana têm correlação com o grau de elevação da PRL, podendo variar de irregularidade menstrual, com fase luteal curta, a ciclos anovulatórios e amenorreia. Embora a galactorreia possa ocorrer sem hiperprolactinemia, é um sintoma comum nessa situação, mas depende da ação permissiva do estrogênio; assim, costuma estar ausente em homens e em mulheres com hipogonadismo grave ou após a menopausa. Mulheres com prolactinomas confirmados por cirurgia apresentaram amenorreia e galactorreia em 93 e 85% dos casos, respectivamente[9]. Nos homens com prolactinomas, a impotência foi o sintoma mais comum, presente em 78% dos casos, enquanto a galactorreia foi constatada em apenas 11% deles. Outros sintomas ligados ao hipogonadismo, como redução da libido e perda de massa óssea, podem estar presentes no diagnóstico da hiperprolactinemia. A Tabela 1 relaciona a frequência dos sintomas decorrentes de hiperprolactinemia apresentados por homens e mulheres acompanhados no HCFMUSP, em comparação à revisão de Molitch[9].

A galactorreia deve ser sempre pesquisada, visto que sua presença em pacientes do sexo masculino é um achado bem específico para o diagnóstico de prolactinoma. Sinais de hipogonadismo, como redução da barba e dos pelos corporais nos homens e palidez facial e envelhecimento precoce em ambos os sexos, também podem ser encontrados.

Paralelamente aos sintomas relacionados à hiperprolactinemia, sintomas decorrentes de compressão tumoral podem estar presentes nos casos de macroprolactinoma. Nesses casos, cefaleia, perda visual, em especial hemianopsia temporal por compressão do quiasma, hipopituitarismo e paralisia de nervos cranianos isolados ou combinados dependem do tamanho e da invasão tumoral. A pesquisa de perda de campo visual por confrontação é um método clínico de grande utilidade, devendo ser confirmada por campimetria apenas nos casos com compressão de quiasma confirmada em exame de imagem. Não é necessário realizar a campimetria em casos de microprolactinomas ou em casos com tumor distante do quiasma maior que 2 mm. A Figura 1 demonstra o achado de hemianopsia temporal confirmada por campimetria visual computadorizada realizada em um paciente com macroprolactinoma com compressão de quiasma (Figuras 2C e D). Raramente, os macroprolactinomas gigantes (> 4 cm) podem ser diagnosticados por sintomas de hidrocefalia ou de epilepsia.

Tabela 1. Frequência dos sintomas decorrentes da hiperprolactinemia em mulheres e homens

	HCFMUSP	Revisão de literatura[7]
	Mulheres (n = 258)	**Mulheres (n = 1621)**
Oligo/ amenorréia	87%	93%
Galactorréia	86%	85%
	Homens (n = 87)	Homens (n = 444)
Impotência	89%	78%
Galactorréia	13%	11%
Ginecomastia	10%	nr

n: número de pacientes estudados; nr: não relatado.

Graus variáveis de hipopituitarismo podem estar presentes em pacientes com macroprolactinoma, seja por compressão ou por destruição do tecido hipofisário normal ou haste hipofisária. Desse modo, pacientes com macroprolactinoma podem apresentar sintomas de hipotireoidismo e hipocortisolismo. Isso é especialmente importante para crianças e adolescentes, nos quais os macroprolactinomas são os mais prevalentes, apresentando, com frequência, baixa estatura, atraso puberal ou amenorreia primária no diagnóstico, em decorrência da deficiência de GH e do hipogonadismo.

Exames complementares e diagnóstico diferencial

Dosagem de PRL

A dosagem da PRL basal, em geral, confirma a suspeita clínica de hiperprolactinemia, não sendo necessários outros testes de estímulo[7]. O repouso, antes da coleta de sangue, pode ser indicado para evitar o estímulo do estresse na secreção de PRL, embora uma publicação recente, com coleta de mais de 20.000 amostras de PRL, tenha demonstrado que resultados de PRL acima do normal apenas por estresse ocorrem em menos de 1% dos casos[10].

Nos prolactinomas, existe certo paralelismo entre o tamanho do tumor e o nível sérico de PRL. Assim, pacientes com macroprolactinoma costumam apresentar PRL superior a 250 ng/mL, embora tumores císticos possam causar dúvida diagnóstica, por levar a PRL a níveis mais modestos. A Tabela 2 relaciona diagnósticos mais prováveis em relação ao nível sérico de PRL. No entanto, embora facilmente realizada por meio de uma única coleta de sangue, a dosagem de PRL pode levar a armadilhas diagnósticas, como as descritas a seguir.

Macroprolactinemia

A PRL humana circula em três isoformas principais: monomérica (23 kDa), dimérica ou *big-prolactin* (45-

OE OD

Figura 1. Campimetria computadorizada demonstrando hemianopsia temporal no olho esquerdo e quadrantopsia temporal superior no olho direito. Quadro visual decorrente da compressão do quiasma óptico.

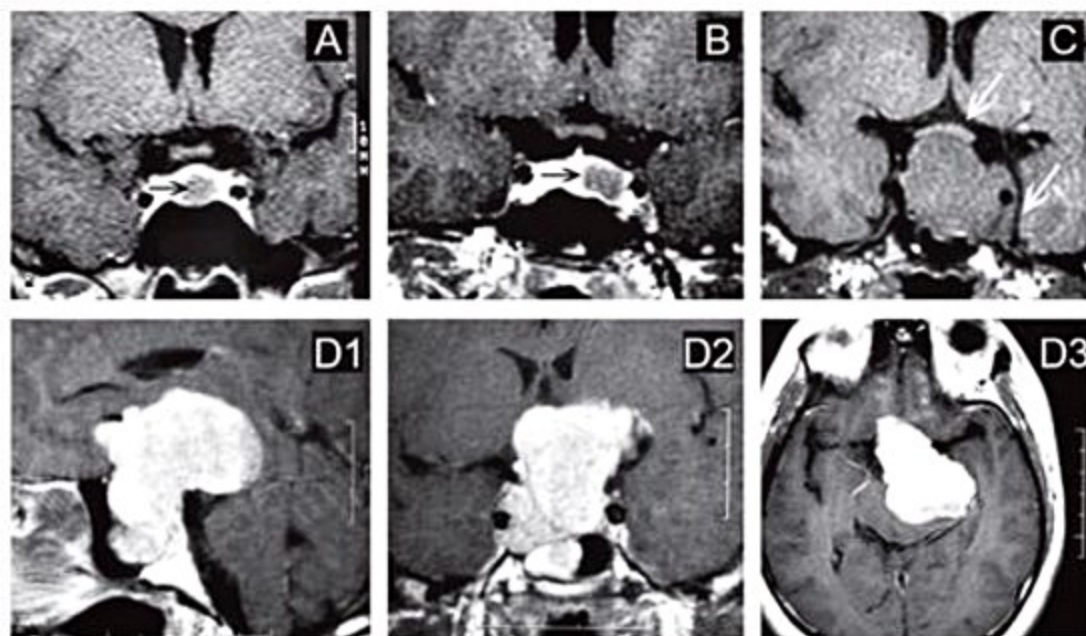



Figura 2. Imagens de ressonância magnética de dois pacientes com microadenoma. A e B: Demonstração da área com menor captação de contraste com menos de 1 cm de diâmetro (setas). C e D: Imagens de dois pacientes com macroadenoma demonstrando massa tumoral com mais de 1 cm de diâmetro. Em (C), pode ser observada a compressão de quiasma e invasão de seio cavernoso (setas). Em (D), macroadenoma gigante (com mais de 4 cm de diâmetro) com expansão infra (para seio esfenoidal), supra, para e retrosselar.

Tabela 2. Relação de possíveis diagnósticos conforme o nível sérico de prolactina

Prolactina sérica (ng/mL)	Diagnóstico provável
25 a 100 ng/mL	Estresse, drogas, insuficiência renal, cirrose hepática, hipotireoidismo, síndrome dos ovários policísticos, macroprolactinemia, lesões hipotálamo-hipofisárias com desconexão de haste, microprolactinoma
100 a 150 ng/mL	Lesões hipotálamo-hipofisárias com desconexão de haste (pseudoprolactinoma), microprolactinoma, hiperprolactinemia idiopática
> 150 ng/mL	Microprolactinoma ou macroprolactinoma
> 250 ng/mL	Macroprolactinoma

60 kDa) e macroprolactina ou *big-big-prolactin* (> 100 kDa). A isoforma mais prevalente e responsável pelos sintomas clássicos descritos anteriormente é a PRL monomérica[11]. A maior parte dos métodos utilizados para a dosagem de PRL detecta também a presença de macroprolactina, embora isso possa variar conforme o método. Assim, a macroprolactinemia é caracterizada quando a maior parte de PRL circulante é de macroprolactina[11]. A macroprolactinemia pode estar presente em 15 a 35% dos indivíduos com hiperprolactinemia, mas, embora seja dosada, sua bioatividade é reduzida[3,4]. Portanto, nos casos de hiperprolactinemia assintomática, essa causa deve ser sempre pesquisada[3,4,7,11,12].

O método de rastreamento prático mais utilizado é a dosagem de PRL antes e após o preparo do soro com polietilenoglicol (PEG) que, pela centrifugação, precipita as moléculas de maior peso molecular, como a macroprolactina, deixando moléculas menores no sobrenadante. O resultado é avaliado pelo percentual de recuperação da PRL após a precipitação com PEG; valores superiores a 60 a 70% indicam PRL monomérica. A cromatografia por gel filtração deve ser realizada quando o resultado após o PEG for duvidoso[13].

A presença de lesão hipofisária em casos de macroprolactinemia deve ocorrer em proporção semelhante à dos achados incidentais, visto que cerca de 10% da população normal pode apresentar lesões hipofisárias inferiores a 1 cm. Dessa forma, é importante que a solicitação do exame de imagem seja feita sempre com base clínica, não sendo necessária em pessoas assintomáticas com macroprolactinemia[11].

Efeito gancho (*hook effect*)

Outra armadilha diagnóstica é o efeito gancho, que ocorre quando a PRL está presente em concentrações muito elevadas, com a avaliação por métodos de dosagem que utilizam dois anticorpos, formando um "sanduíche" com o antígeno (imunorradiométrico – IRMA e quimioluminescênica – ICMA). Em prolactinomas gigantes, com níveis séricos de PRL muito elevados, em geral superior a 2.000 ng/mL, a dosagem de PRL pode apresentar resultados pouco elevados, como 30 a 200 ng/mL, o que sugere tumor não funcionante com desconexão hipotálamo-hipofisária, levando a erro diagnóstico e terapêutico[7,12]. Para evitar o efeito gancho, recomenda-se a diluição do soro ou duas etapas de incubação na realização do teste para dosagem de PRL, em grandes macroadenomas.

Uma vez que a hiperprolactinemia tenha sido diagnosticada, a história e o exame físico cuidadosos devem buscar descartar causas secundárias, como uso de fármacos, hipotireoidismo, síndrome dos ovários policísticos e acromegalia. Podem ser utilizados exames laboratoriais para afastar gravidez, insuficiência renal, disfunção hepática ou hipotireoidismo.

Diagnóstico por imagem

Quando a hiperprolactinemia sintomática for diagnosticada, após exclusão de causas fisiológicas como gestação e amamentação, farmacológicas, relacionada ao hipotireoidismo, insuficiências renal e hepática, é mandatória a investigação de tumor hipofisário por imagem. A ressonância magnética (RM) de hipófise com gadolínio é mais eficaz que a tomografia computadorizada de sela túrcica, devendo ser realizada sempre que possível[14]. A RM identifica facilmente os microprolactinomas (com diâmetro < 1 cm) ou macroprolactinomas (> 1 cm), além de demonstrar a relação do adenoma com as estruturas próximas, como quiasma óptico, seios cavernosos e seio esfenoidal (Figura 2).

A hiperprolactinemia associada à presença de tumor hipofisário é sugestiva de prolactinoma. O diagnóstico diferencial com outras massas hipofisárias, como adenoma não funcionante, craniofaringioma ou meningioma, que podem causar hiperprolactinemia por desconexão hipotálamo-hipofisária, denominadas pseudoprolactinomas, é importante quando o nível de PRL é inferior a 150 ng/mL, em lesões com diâmetro superior a 1 cm, visto que a maior parte dos macroprolactinomas acarreta hiperprolactinemia superior a esse limite (Tabela 2 e Figura 3). Exceção a essa regra ocorre em casos de macroprolactinoma cístico ou apoplexia, nos quais a história sugestiva de prolactinoma pode indicar teste terapêutico com agonis-

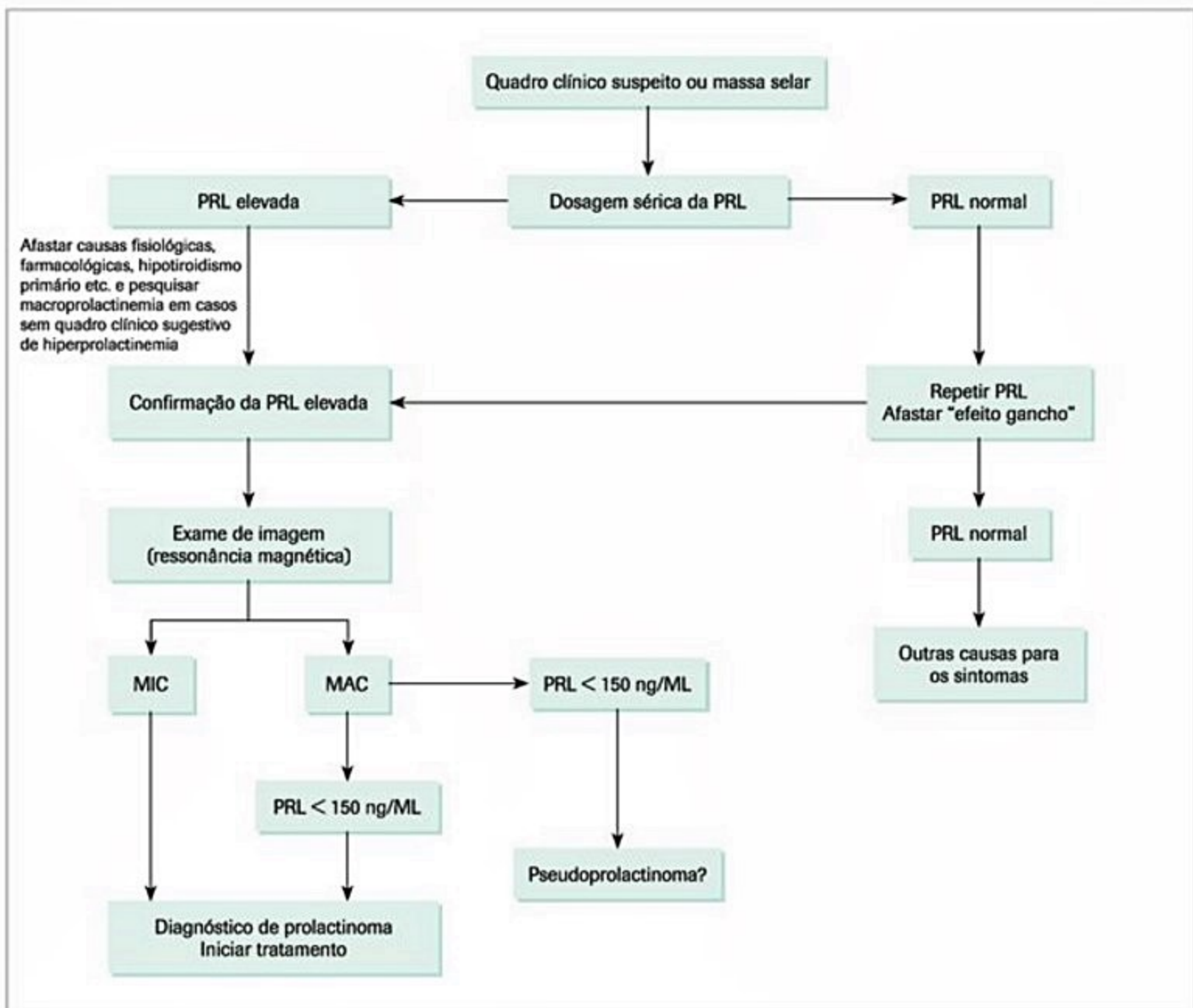



Figura 3. Diagnóstico de prolactinomas em pacientes com quadro clínico suspeito de hiperprolactinemia ou diagnóstico de massa selar.
PRL: prolactina; MIC: microadenoma; MAC: macroadenoma.

ta dopaminérgico, quando não houver emergência cirúrgica. O teste terapêutico pode ser realizado com doses muito baixas de agonistas, como 1,25 mg/dia de bromocriptina por poucos dias ou após uma dose única de 0,25 mg de cabergolina, com base no conhecimento de que essas doses são suficientes para a supressão de PRL na hipófise normal e, portanto, devem ser suficientes para os casos de desconexão em que a PRL é produzida pelos lactotrofos normais; nos prolactinomas, espera-se que a redução da PRL seja mais lenta. Além disso, o tratamento no médio e no longo prazos com os agonistas não deve reduzir a massa tumoral nos casos de desconexão, mesmo com supressão da PRL[7].

Por fim, o diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática ou não tumoral deve ser executado quando todas as outras possibilidades estiverem descartadas.

A Figura 3 orienta o diagnóstico de prolactinoma a partir de sintomas sugestivos de hiperprolactinemia.

A investigação das outras funções hipofisárias é obrigatória nos casos de macroprolactinoma, para o diagnóstico de hipopituitarismo. Recomenda-se também a dosagem de IGF-1 em todos os prolactinomas, para descartar os casos de cossecreção hormonal de GH e PRL, mesmo sem clínica sugestiva de acromegalia. A avaliação laboratorial com perfil de cálcio e PTH séricos também são importantes para investigação de prolactinoma associado a NEM-1

Os pacientes com macroprolactinoma em contato íntimo com o quiasma óptico devem ser submetidos à avaliação neuroftalmológica completa, com determinação da campimetria visual e a hemianopsia temporal bilateral é a apresentação mais comum (Figura 1)[15].

Anatomia patológica

O diagnóstico histológico do prolactinoma é possível apenas nos casos com indicação cirúrgica. Os achados histológicos são de adenoma hipofisário acidofílico quando corado pela hematoxilina-eosina, uma vez que os grânulos com PRL são corados pela eosina. A calcificação é um achado comum em prolactinomas. A técnica de imuno-histoquímica com o uso de marcação com anticorpos antiprolactina confirma se os grânulos contêm PRL. Na microscopia eletrônica, a maioria dos prolactinomas é esparsamente granulada e com nucléolo proeminente, com abundante retículo endoplasmático rugoso e grânulos esféricos com diâmetro de 150 a 500 nm[9]. É importante ressaltar que, embora a presença de Ki67, marcador de proliferação celular, seja sugestiva de comportamento agressivo em adenomas hipofisários, em geral, não há correlação do Ki67 com o tamanho do prolactinoma. O diagnóstico de carcinoma é possível apenas quando há metástase fora da região hipotálamo-hipofisária. A diferenciação entre microprolactinoma e macroprolactinoma também é possível apenas por meio da imagem, visto que não há características histológicas típicas para cada um desses tumores.

Tratamento

A decisão sobre o tipo de tratamento deve ser baseada na etiologia da hiperprolactinemia. O tratamento das hiperprolactinemias secundárias deve ter como objetivo a resolução da causa de base, quando possível. Desse modo, a reposição de hormônio tireoidiano deve tratar a hiperprolactinemia secundária ao hipotireoidismo; a remoção cirúrgica de um adenoma hipofisário não funcionante deve tratar a hiperprolactinemia secundária à desconexão hipotálamo-hipofisária; e a suspensão de fármacos que causam hiperprolactinemia deve possibilitar que o nível de PRL retorne ao normal[7]. É enfocado aqui apenas o tratamento dos prolactinomas e da hiperprolactinemia idiopática sintomática. Os objetivos do tratamento dos prolactinomas são:

a) Reversão dos sintomas decorrentes da hiperprolactinemia: reversão do hipogonadismo e das alterações do ciclo menstrual, restauração da fertilidade, recuperação da libido e da potência sexual e resolução da galactorreia.

b) Resolução dos sintomas ou riscos decorrentes da massa tumoral: melhora da cefaleia e normalização visual.

c) Prevenção de recidivas[7].

Dentre as terapêuticas atuais, o tratamento de escolha é o farmacológico com agonistas dopaminérgicos, em razão de sua eficácia tanto na normalização da PRL quanto na redução tumoral[7,8,14,15]. A cirurgia transesfenoidal e a radioterapia são opções, em geral, reservadas para casos não responsivos ao tratamento clínico[7,12,15].

Agonistas dopaminérgicos

A bromocriptina e a cabergolina são os fármacos utilizados com maior frequência para o tratamento. A quinagolida (único não derivado do ergot) é uma opção não disponível no Brasil.

O mecanismo de ação desses fármacos se dá pela ligação seletiva aos receptores D2 (receptor de dopamina subtipo 2), acoplados à proteína G inibitória, que, após a sua ligação, leva à inibição da atividade da adenilciclase e, como consequência, à menor geração de AMPc, que é o primeiro passo para a inibição da secreção de PRL[16].

Bromocriptina

A bromocriptina é um alcaloide semissintético do ergot. A sua introdução no tratamento dos prolactinomas na década de 1980 foi responsável pela grande diminuição das indicações cirúrgicas dos prolactinomas, em razão de sua eficácia em reduzir o nível de PRL e levar à diminuição tumoral, sendo considerado o protótipo dos agonistas dopaminérgicos e o mais estudado até o momento. Uma compilação de 13 séries da literatura mostrou normalização da PRL em 64 a 100% dos casos[7]. A Figura 4 apresenta a redução de um macroprolactinoma durante o tratamento primário com bromocriptina.

A dose utilizada varia de 2,5 a 15 mg/dia, dividida em 2 a 3 doses, visto que a meia-vida desse fármaco é curta, de 5

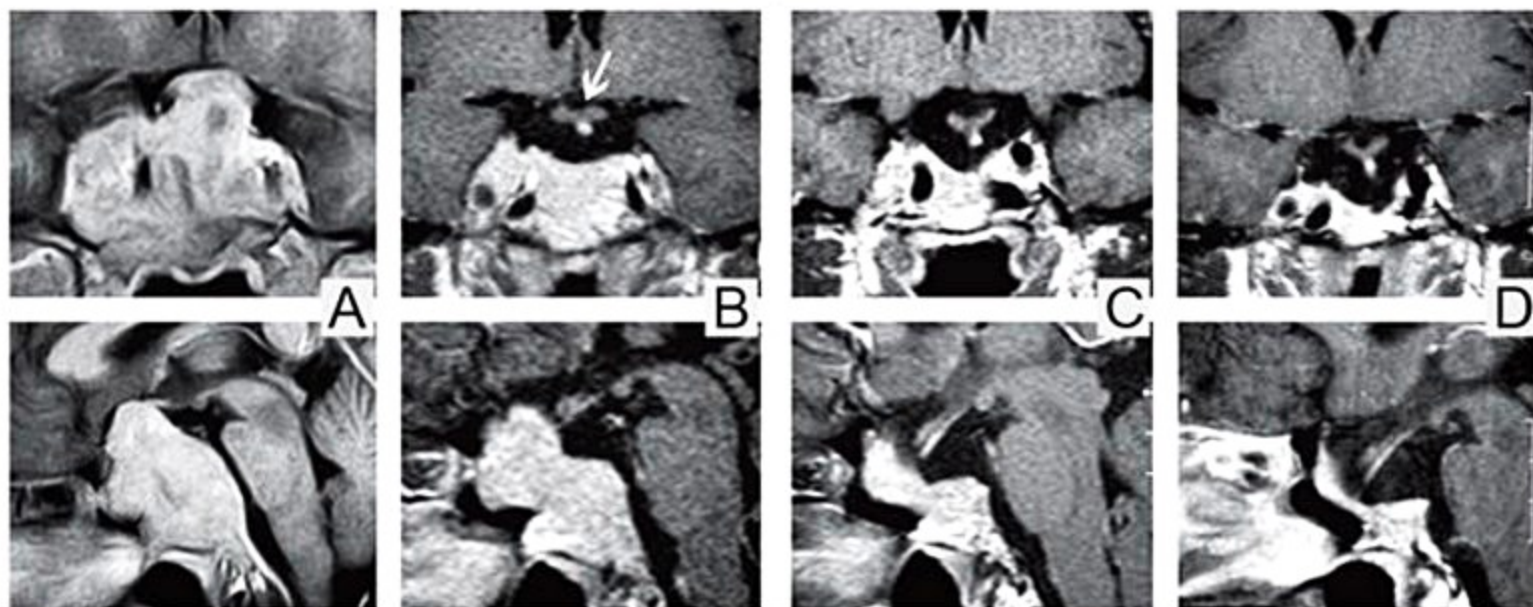



Figura 4. Imagens de ressonância magnética T1 com contraste de paciente com macroprolactinoma. A: Antes do tratamento demonstrando expansão do tumor para a região supra-selar com compressão do quiasma e parasselar com envolvimento de seio cavernoso. B: Durante o quarto mês de tratamento com bromocriptina demonstrando grande redução do tumor com descompressão do quiasma óptico (seta). C e D: Durante o segundo e o quarto ano de tratamento, respectivamente, mostrando redução progressiva do tumor restando apenas pequeno resíduo tumoral intra e parasselar com invaginação da aracnoide para o interior da sela (sela parcialmente vazia).

a 10 horas. A maioria dos pacientes obtém bons resultados com doses diárias de 2,5 a 7,5 mg[17]. Inicialmente, há efeitos colaterais em 53 a 78% dos pacientes[18-21]. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos, dor abdominal, hipotensão postural, tonturas e congestão nasal. Raramente foram descritos depressão, psicose e fibrose pulmonar. A intolerância persistente com abandono do tratamento ocorre em torno de 12% dos casos[18]. Para melhorar a adesão ao tratamento, a medicação deve ser iniciada de modo gradual, com meio comprimido de 2,5 mg, sempre na refeição noturna, e aumentada paulatinamente até a dose terapêutica, conforme a tolerabilidade. Em nossa experiência, a dose média utilizada em casos de microprolactinoma é de 5 mg/dia e, de 7,5 mg/dia em macroprolactinoma. A intolerância persistente foi causa de suspensão do fármaco em 12 e 24% das mulheres com macroprolactinoma e microprolactinoma, respectivamente, e em apenas 5% dos homens com macroprolactinoma, no nosso serviço.

Apesar da eficácia da bromocriptina, a maioria dos pacientes necessita de um tratamento de longo prazo. Um estudo retrospectivo do nosso grupo demonstrou que pacientes tratados com bromocriptina por 47 meses, em média, permaneceram normoprolactinêmicos após a suspensão do tratamento, com tempo médio de 44 meses sem o fármaco, em 25,8 e 15,9% dos casos de microprolactinoma e macroprolactinoma, respectivamente, não sendo evidenciado nenhum fator preditivo para esse resultado[22]. Outros estudos também demonstram porcentagens muitas vezes modestas de permanência da normalização da PRL após a retirada do fármaco (6,6 a 37,5%)[22].

Cabergolina

A cabergolina é um agonista dopaminérgico que demonstra alta afinidade e especificidade ao receptor D2 e possui meia-vida longa, de 63 a 109 horas, sendo que uma única dose desse fármaco pode permanecer em circulação por mais de 14 dias em pacientes hiperprolactinêmicos[7]. A eficácia da cabergolina foi demonstrada em diversos trabalhos, podendo alcançar a normalização da PRL em 83 a 93% dos pacientes[18-21] e redução tumoral em 60% dos pacientes previamente tratados com outros agonistas e em 82,3% dos pacientes sem tratamento prévio (Figura 5)[23]. A dose semanal usual é de 0,5 a 1 mg, administrada 1 ou 2 vezes/semana, com dose máxima semanal de 7 mg, em raros casos resistentes. Os efeitos colaterais são semelhantes aos da bromocriptina, porém menos frequentes. A Tabela 3 apresenta os resultados de estudos comparativos, confirmando a melhor eficácia e tolerabilidade da cabergolina em relação à bromocriptina. A interrupção do tratamento com cabergolina por conta dos efeitos colaterais ocorre em cerca de apenas 3% dos casos[18]. Em 2007, algumas publicações mostraram risco aumentado de valvulopatias em pacientes tratados para a doença de Parkinson[24,25]. Mais recentemente, outros autores pesquisaram essas alterações em pacientes com hiperprolactinemia tratados com cabergolina e também com bromocriptina[26]; embora alguns tenham constatado um risco maior de alteração em válvulas cardíacas com o uso dessa medicação, todos concluem que os achados foram sem significado clínico, que maior tempo de observação é necessário, mas recomendam a vigilância com ecocardiograma durante o tratamento com cabergolina[26-29].

A possibilidade de suspensão da cabergolina com manutenção da normoprolactinemia pode ser maior do que para a bromocriptina. Publicação de 2003 mostrou persistência de PRL normal após cerca de 4 anos de tratamento com cabergolina em 76, 70 e 65% dos pacientes com hiperprolactinemia idiopática, microprolactinoma e macroprolactinoma, respectivamente, por 2 a 5 anos sem a me-

Figura 5. Exames de paciente de sexo feminino, de 56 anos de idade, com amenorreia desde os 31 anos, cefaleia e perda visual progressiva há 2 anos. Ressonância magnética (RM) antes (A) demonstrando adenoma intra, infra, supra e parasselar com compressão do quiasma óptico (seta) e invasão de seios cavernosos. As imagens em (B) mostram RM durante o 1º mês de tratamento com cabergolina 1,5 mg/sem, mostrando importante redução tumoral com quiasma livre (seta).

dicação[30]. No entanto, esses dados tão impressionantes não foram confirmados por outros autores[31]. Metanálise recente incluiu 19 estudos com o uso de agonista dopaminérgico para tratamento da hiperprolactinemia em 743 pacientes, sendo que em 12 estudos havia relato de uso de bromocriptina, e em 4, uso de cabergolina[32]. A normoprolactinemia após suspensão da droga ocorreu em média em 21% dos casos, com tendência a maior porcentagem com cabergolina, mas sem significância estatística[32].

Com base na sua melhor eficácia, na sua tolerabilidade e na possibilidade de suspensão do tratamento a longo prazo, a cabergolina é o fármaco atualmente mais utilizado para o tratam
situação na qual se ind
ra escolha é o desejo i
haja evidência de maio
número de gestações
coloca esta droga com
tima-se que até 70% d
resistência ao uso de b
do tratamento com ca

De modo prático,
tituição da bromocri
de comprimidos diários de 2,5 mg de bromocriptina para o número de comprimidos semanais de 0,5 mg de cabergolina.

Resistência aos agonistas dopaminérgicos

Embora a definição de resistência seja controversa na literatura, a maioria dos autores concorda que é definida

Tabela 3. Resumo de resultados publicados do tratamento com cabergolina em comparação ao tratamento com bromocriptina em pacientes hiperprolactinêmicos

Autor, ano da publicação (n)	BRC	CAB
Webster et al., 1994[17] (n = 459)		
Normalização PRL	58%	83%
Ciclos menstruais ovulatórios	52%	72%
Efeitos colaterais	78%	68%
Abandono do tratamento	12%	3%
Dose mais comum	2,5 mg	0,5 mg
	2x/dia	2x/semana
Sabuncu et al., 2001[18] (n = 34)		
Normalização da PRL	59%	82%
Efeitos colaterais	53%	12%
Pascal-Vigneron, 1995[19] (n = 120)		
Normalização da PRL	48%	93%
Ciclos ovulatórios	48%	72%
Efeitos colaterais	65%	53%
Efeitos gastrintestinais	86%	37%
Verhelst et al., 199920 (n = 455)		
Normalização da PRL		86%
Abandono do tratamento		4%

n: número de pacientes avaliados; PRL: prolactina; BRC: bromocriptina; CAB: cabergolina.

lução tumoral com do-
de bromocriptina, por,
[36,37]. Cerca de 10% dos
ção da PRL mesmo com
inérgicos (> 15 mg/dia
ana de cabergolina).
a pode ser parcial, ou
hiperprolactinemia sem normalização da PRL e sem reversão dos sintomas ou resposta dissociada como normalização da PRL sem redução tumoral ou vice-versa. Nesses casos, não há resistência absoluta ao tratamento clínico, mas os objetivos não são atingidos e, na prática, a troca por outra terapêutica, como substituição do agonista dopaminérgico (em geral, bromocriptina por cabergolina) ou realização de cirurgia, pode alcançar um resultado satisfatório[36-39].

Raros casos, verdadeiramente resistentes, podem apresentar aumento tumoral na vigência de tratamento com agonista dopaminérgico. Nessas situações, deve-se indicar rapidamente o tratamento cirúrgico e considerar a possibilidade rara de carcinoma.

Cirurgia transesfenoidal

O resultado cirúrgico depende da experiência e da habilidade do cirurgião, assim como do tamanho e do grau de invasão tumoral. Os melhores resultados são obtidos nos microprolactinomas ou macroprolactinomas intrasselares circunscritos, com PRL pré-operatória inferior a 200 ng/mL[15]. De fato, com a experiência de um único cirurgião com 43 cirurgias em prolactinomas realizadas de 2000 a 2006 na Divisão de Neurocirurgia Funcional do HCFMUSP, houve normalização da PRL em 75% dos casos com PRL inicial inferior a 200 ng/mL, em 50% quando a PRL era de 201 a 500 ng/mL e em nenhum dos 15 casos com PRL inicial superior a 500 ng/mL, embora tenham sido obtidas ressecção parcial e descompressão de estruturas próximas ao tumor na maioria dos casos. A porcentagem média de cura é 74,7% para microadenomas, e 33,9% para macroadenomas, após a compilação de 50 séries[15]. Essas taxas tendem a ser menores em casos de reoperação. As taxas de morbidade e de mortalidade, em geral, são baixas, mas existe risco de recidiva da hiperprolactinemia em cerca de 20% dos prolactinomas "curados" com a cirurgia[7].

Com base nesses resultados e naqueles obtidos com o tratamento clínico, a cirurgia deixou de ser a primeira opção para o tratamento dos prolactinomas. As indicações atuais para o tratamento cirúrgico estão descritas no Quadro 2[1]. A Figura 6 apresenta a RM de um paciente com quadro agudo de cefaleia e perda visual, sugerindo apoplexia, confirmada pela imagem, com indicação de tratamento cirúrgico de urgência.

Radioterapia

A grande eficácia do tratamento farmacológico associado ao cirúrgico em casos sem redução tumoral coloca a radioterapia como última opção na terapêutica desses tumores. A radioterapia é indicada para o controle do crescimento tumoral, sobretudo em caso de tumores agressivos, visto que a normalização hormonal pode demorar anos para ser alcançada e é, em geral, precedida ou acompanhada de hipopituitarismo e, portanto, não melhora o hipogonadismo. Além disso, está relacionada a aumento do risco de acidente vascular cerebral e tumores secundários[12]. Relatos mais recentes sugerem resultados melhores com menor risco de efeitos adversos com a radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica, mas os resultados são limitados em número e em tempo de seguimento, de modo que a radioterapia ainda é raramente indicada mesmo com a disponibilidade dessas novas técnicas.

Quadro 2. Indicações para o tratamento cirúrgico em casos de prolactinomas

Resistência aos agonistas dopaminérgicos (visando a normalização da PRL ou a descompressão de estruturas como quiasma óptico em macroprolactinoma)
Intolerância persistente ou falta de aderência aos agonistas dopaminérgicos
Apoplexia com sintomas neuroftalmológicos
Fístula liqüórica (espontânea ou durante tratamento com agonistas dopaminérgicos)
Opção do paciente em casos com bom prognóstico para "cura" cirúrgica (microprolactinoma ou macroprolactinoma intra-selar com PRL < 200 ng/mL)

Novas perspectivas

Para os casos sem controle com os tratamentos disponíveis, novas modalidades terapêuticas estão sendo estudadas. Para os carcinomas e adenomas invasivos/agressivos com crescimento tumoral a despeito de múltiplas cirurgias, radioterapia e doses máximas de agonista dopaminérgico, pode-se indicar a temozolomida. Este agente alquilante é um quimioterápico oral utilizado para outros tumores do sistema nervoso central, como glioblastoma multiforme. Em recente revisão da literatura, houve sucesso em 15 de 20 prolactinomas submetidos a esse tratamento[40]. Outra opção, ainda em fase de estudos clínicos, é a pasireotida, análogo da somatostatina que se liga a quatro dos cinco subtipos de receptores, apresenta grande afinidade pelo subtipo cinco, expresso nos prolactinomas, e parece promissor em estudos *in vitro*. Uma alternativa seria o uso dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM), como o raloxifeno ou tamoxifeno, visto que o PTTG, presente na tumorigênese, é modulado pelo estro-

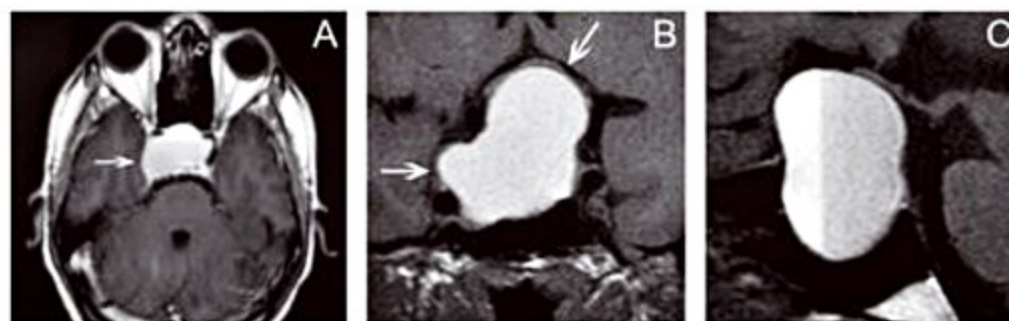



Figura 6. Ressonância magnética de um paciente com quadro agudo de cefaleia e perda visual demonstrando lesão intra e supra-selar com hipersinal em T1 sem contraste (B e C), com compressão do quiasma óptico (seta superior em (B)), provável invasão de seio cavernoso (seta em (A) e seta inferior em (B)) e nível líquido (A e C).

gênio. Por fim, o antagonista do receptor da PRL também está em desenvolvimento e pode ser útil para a melhora clínica dos sintomas relacionados à hiperprolactinemia.

Tratamento em situações especiais

Gestação

Na gestação de mulheres normais, ocorre elevação progressiva do nível sérico de PRL, podendo atingir níveis de 200 a 400 ng/mL no 3º trimestre além de aumento do volume hipofisário de até 136%, em decorrência da hiperplasia do setor lactotrófico. Da mesma forma, pode ocorrer estímulo para o crescimento dos prolactinomas durante a gestação.

Em casos de microprolactinomas, o risco de complicação por aumento tumoral é pequeno, sendo que menos de 5% das pacientes apresentam algum crescimento e apenas 2% das gestantes apresentam sintomas sugestivos de crescimento. Em casos de macroprolactinomas, o risco de aumento tumoral sintomático é maior, ocorrendo em 15,5 a 37% dos casos. Esse risco é consideravelmente menor (7,1%) em pacientes submetidas à cirurgia e/ou à radioterapia[41-43].

O seguimento dessas pacientes deve se basear na avaliação clínica e, em casos de macroprolactinomas, também no exame neuroftalmológico. A dosagem de PRL não é útil, em razão dos valores altos presentes mesmo em gestações de mulheres normais. Na suspeita de crescimento tumoral, a realização de RM de hipófise sem contraste é indicada, de preferência a partir do 4º mês de gestação.

Uma vez que tenha sido constatado um aumento tumoral durante a gravidez, deve-se introduzir o agonista dopaminérgico imediatamente. Nesses casos, a bromocriptina é o fármaco mais recomendado, em decorrência do grande número de casos publicados, cerca de 6.000 gestações, demonstrando segurança em relação ao uso desse fármaco na gestação, em comparação com cerca de apenas 800 casos com uso de cabergolina, embora não tenha sido evidenciado risco maior de malformação ou complicações obstétricas com esse fármaco[7]. A resposta ao agonista dopaminérgico deve ser rápida, de horas a poucos dias e é indicada a cirurgia transesfenoidal nos casos não responsivos, somente para descompressão, de preferência no 2º trimestre da gestação[41].

Recomenda-se o tratamento com agonista dopaminérgico por pelo menos 1 ano antes da concepção. É necessário também confirmar, pelo exame de imagem, se o tumor está dentro dos limites da sela túrcica. Com base nesses critérios, deve-se suspender o agonista dopaminérgico logo que a gravidez for confirmada, embora a bromocriptina possa ser mantida durante toda a gestação em casos com risco elevado de crescimento tumoral, como invasão de seio cavernoso ou relato de crescimento do tumor em uma gestação prévia. A Figura 7 apresenta uma sugestão de seguimento das pacientes na gestação.

A amamentação pode ser permitida sem o uso de agonista dopaminérgico, com exceção de casos em que o tratamento clínico tenha sido introduzido durante a gestação, em decorrência do crescimento tumoral.

Menopausa

A hiperprolactinemia idiopática e o microprolactinoma não necessitam de tratamento após a menopausa, visto que os sintomas do hipogonadismo não serão revertidos com a normalização da PRL[12]. Nessa situação, o tratamento é indicado na presença de galactorreia persistente e sintomática ou na tentativa de melhora da libido, que pode sofrer efeito em decorrência da hiperprolactinemia. As pacientes com macroprolactinoma devem manter o tratamento após a menopausa.

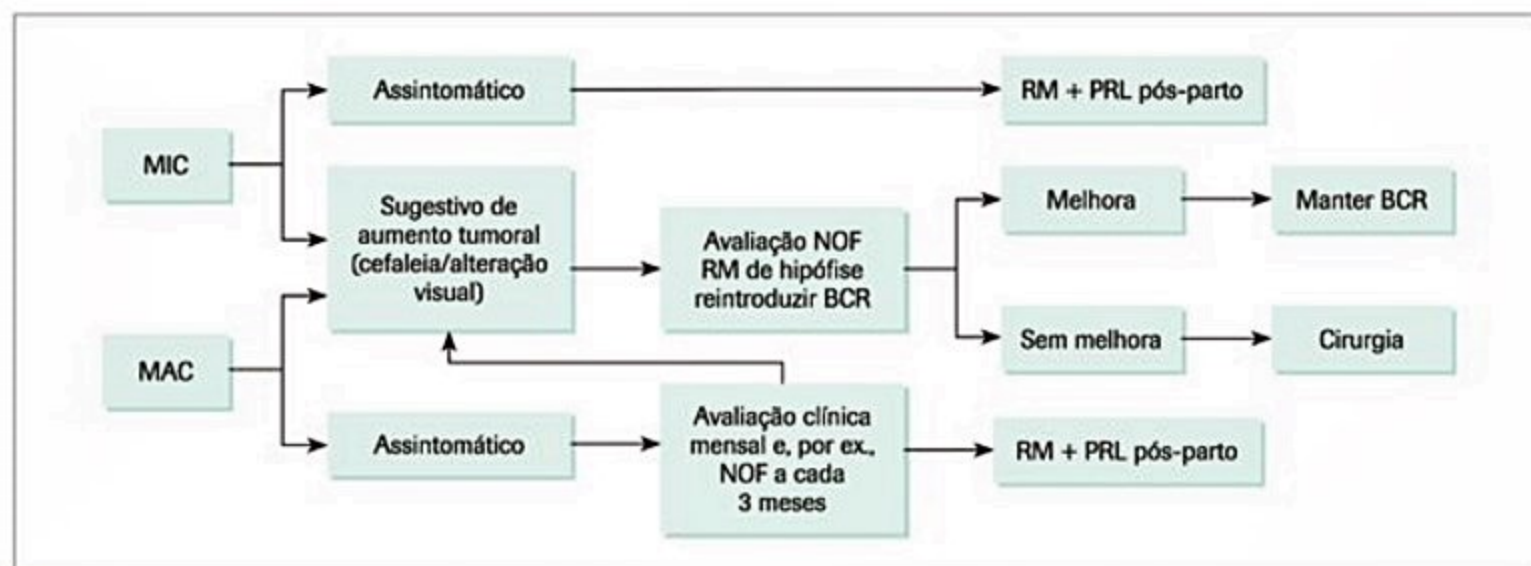



Figura 7. Seguimento de pacientes com prolactinomas durante a gestação.
MIC: microprolactinoma; MAC: macroprolactinoma; RM: ressonância magnética; PRL: prolatina; NOP: exame neuroftalmológico com campimetria.

Contracepção e reposição estrogênica

O papel dos anticoncepcionais orais no desenvolvimento dos prolactinomas nunca foi confirmado. Atualmente, a reposição estrogênica é uma opção de tratamento em pacientes com microprolactinoma intolerantes ou resistentes aos agonistas dopaminérgicos e que não desejam engravidar. Dessa forma, pacientes com microprolactinoma podem fazer uso de contraceptivos orais hormonais sem restrição, visto que mesmo os elevados níveis estrogênicos da gestação raramente causam crescimento em casos de micro-prolactinoma[12]. Entretanto, o ideal é que a paciente com amenorreia utilize contraceptivos de barreira antes de iniciar o uso do contraceptivo oral, até a confirmação de que a redução da PRL possibilitou a resolução do hipogonadismo com dois ou três ciclos menstruais. Nas pacientes com macroprolactinoma, a reposição estrogênica, nos casos com hipogonadismo hipogonadotrófico, ou o uso de contraceptivo hormonal oral devem ser iniciados apenas após a confirmação da redução do tumor para os limites da sela túrcica, com acompanhamento clínico e dos níveis de PRL, para identificar qualquer piora do controle do tumor após o início do estrogênio.

Hiperprolactinemia farmacológica

Quando causada por fármacos, a suspensão da medicação ou a troca por outra com menor ação antidopaminérgica deve resolver a hiperprolactinemia. A maior dificuldade ocorre em pacientes que utilizam antipsicóticos, com quadro psiquiátrico bem control ado, visto que a troca de medicação pode desestabilizar a doença de base. Nesses casos, o hipogonadismo secundário à elevação da PRL pode ser controlado com o uso de hormônios sexuais, anticoncepcionais orais ou testosterona. Os agonistas dopaminérgicos, de preferência a cabergolina, podem ser utilizados, com cautela, em casos individuais, com a supervisão do psiquiatra para acompanhar o risco de piora psiquiátrica, uma vez que os agonistas dopaminérgicos podem antagonizar o efeito dos antipsicóticos[12].

Prolactinomas malignos

Os carcinomas hipofisários são extremamente raros e diagnosticados apenas quando existe metástase fora da região hipotálamo-hipofisária. Não há apresentações clínicas (de imagem ou de anatomia patológica) típicas para o diagnóstico, mas o crescimento rápido do tumor, em casos inicialmente responsivos ao tratamento clínico ou em casos de dissociação entre a resposta da massa tumoral e da PRL sérica, pode levantar a suspeita de transformação maligna. A cirurgia e a radioterapia são indicadas com o objetivo de controlar o crescimento do tumor; a quimioterapia parece ter um benefício modesto[12]. Como mencionado anteriormente, o uso de temozolomida pode ser indicado.

Plano de tratamento e seguimento

Para o tratamento dos prolactinomas e da hiperprolactinemia idiopática sintomática, utilizam-se os agonistas dopaminérgicos, em especial a cabergolina. Dosagens periódicas de PRL determinam os ajustes da dose e a sua redução progressiva após a normalização clínica e hormonal.

Os pacientes com boa resposta devem ser encorajados a manter o tratamento contínuo. Após 1 a 2 anos de tratamento com manutenção da PRL normal e confirmação de redução tumoral significativa, superior a 50% até o desaparecimento do tumor, pode ser feita uma tentativa de suspensão do tratamento nos casos com persistência da normoprolactinemia durante a redução progressiva da dose[12,14,22].

A RM de hipófise deve ser realizada para acompanhamento dos microprolactinomas e macroprolactinomas. Nos microprolactinomas, pode ser repetida apenas após 1 ano de tratamento. Nos macroprolactinomas, a primeira imagem de controle do tratamento clínico depende da gravidade do quadro visual e da melhora visual subjetiva ou objetiva inicial. Se não houver boa resposta clínica ao tratamento, em casos com perda visual grave e rapidamente progressiva, a imagem pode ser repetida ainda no 1º mês, para indicação de cirurgia. Na maioria dos casos de macroprolactinomas, a imagem é repetida durante o 3º mês de tratamento e, posteriormente, a cada 6 ou 12 meses. A RM também deve ser realizada alguns meses após a suspensão da medicação, para confirmar que não houve recidiva do tumor sem elevação da PRL. Deve-se considerar a possibilidade de um paciente permanecer normoprolactinêmico após a suspensão do tratamento farmacológico no longo prazo, sendo de ocorrência esperada em torno de 20 a 50% com bromocriptina[22,31], e de 31 a 70% com cabergolina[23,31].

A Figura 8 apresenta uma sugestão de tratamento de microprolactinoma ou macroprolactinoma, sendo que, nos macroprolactinomas, o intervalo entre o início do tratamento e a realização da primeira imagem de controle depende da urgência visual e da melhora subjetiva dos sintomas neurológicos, devendo ser repetida periodicamente, conforme a clínica e o grau de redução tumoral obtido precocemente. Nos microprolactinomas, a imagem pode ser realizada uma única vez cerca de 1 ano após o início da medicação; em seguida, o controle pode ser realizado com base na clínica e nas dosagens de PRL.

Conclusões

A hiperprolactinemia causa galactorreia, infertilidade, impotência, irregularidade menstrual e amenorreia. Na presença desses sintomas, a história e o exame físico auxiliam no diagnóstico diferencial das causas de hiperprolactinemia, como gestação, hipotireoidismo, uso de antagonistas dopaminérgicos, entre outras.

A dosagem sérica de PRL pode confirmar a suspeita clínica. Nos casos em que a hiperprolactinemia for um acha-

do laboratorial, sem sintoma correspondente, a pesquisa da macroprolactina deve preceder qualquer procedimento, uma vez que a macroprolactinemia tem prevalência importante na população geral e não tem indicação de investigação ou tratamento na maioria dos casos. O correto diagnóstico etiológico, esclarecendo se a origem da hiperprolactinemia é tumoral ou não, determina o melhor tratamento e acompanhamento do distúrbio hormonal.

Após a confirmação de um prolactinoma, seja microprolactinoma ou macroprolactinoma, ou de hiperprolactinemia idiopática com sintomas, o tratamento clínico com agonista dopaminérgico é a primeira opção, com raras exceções. Tanto a bromocriptina quanto a cabergolina são eficazes para o tratamento, mas a cabergolina é o fármaco de escolha por apresentar maior eficácia com menor risco de efeitos adversos, o que leva à melhor adesão. Os agonistas dopaminérgicos devem ser iniciados com dose baixa, que deve ser aumentada progressivamente e ajustada conforme as respostas clínica, laboratorial e de imagem. A medicação deve ser mantida nos casos responsivos, por 1 a 2 anos, antes das tentativas de suspensão do fármaco ou de gestação.

Iniciar agonista dopaminérgico (AD)
cabergolina ou bromocriptina
Troca do agonista
Avaliação clínica*
dosagem de PRL
Intolerância
PRL alterada
PRL sub-normal ou limite inferior
PRL e/ou clínica normal*
PRL elevada e/ou ausência de resposta clínica*
Cirurgia
Reduzir dose AD
Manter dose AD
Aumentar dose AD
RM com redução tumoral > 50%
Avaliação clínica*
dosagem de PRL e RM periodicamente
PRL normal
RM
Suspensão do AD anualmente
PRL normal
Seguimento clínico PRL a cada 6 meses, por 2 anos

AD = agonistas dopaminérgicos; PRL = prolactina; RM = ressonância magnética.
*resposta clínica em microprolactinoma significa melhora do hipogonadismo, enquanto nos macroprolactinomas implica principalmente melhora dos sintomas neuroftalmológicos como cefaleia e perda visual que necessita de avaliação campimétrica

Figura 8. Tratamento de prolactinomas.
AD: agonistas dopaminérgicos; PRL: prolactina; RM: ressonância magnética.
*Resposta clínica em microprolactinoma significa melhora do hipogonadismo, enquanto nos macroprolactinomas implica principalmente em melhora dos sintomas neuroftalmológicos como cefaleia e perda visual que necessita de avaliação campimétrica.

A gravidez em pacientes com microprolactinoma é segura e raramente está ligada ao crescimento do tumor, ao passo que, em pacientes com macroprolactinomas, a interrupção da anticoncepção deve ser realizada apenas após a confirmação da resposta ao agonista dopaminérgico, com redução do tumor para os limites da sela túrcica. Preferencialmente, deve-se utilizar a bromocriptina em pacientes que desejam engravidar, podendo ser utilizada mesmo durante a gestação em pacientes que apresentam crescimento do tumor ou que tenham engravidado sem a confirmação de tumor apenas intrasselar.

A cirurgia deve ser indicada nos casos com compressão de vias ópticas que não obtenham redução tumoral durante o tratamento inicial com agonista dopaminérgico e como tratamento de urgência nos casos de apoplexia, de preferência dentro dos primeiros 7 dias após o quadro agudo de perda visual. Pode ainda ser boa opção terapêutica em pacientes com baixa adesão ou tolerância ao tratamento clínico, quando a PRL for inferior a 200 ng/mL, e em tumores não invasivos e, portanto, com boa chance de resolução da hiperprolactinemia com esse procedimento.

A radioterapia tem indicação restrita, devendo ser executada apenas para casos resistentes com tumor invasivo e com o objetivo de impedir o crescimento do tumor. O seguimento clínico dos prolactinomas deve ser feito por longo prazo, tanto nos casos tratados com a cirurgia, em decorrência do risco de recidivas, quanto nos casos tratados clinicamente. Nestes, a realização de dosagens séricas de PRL e de imagem depende das características iniciais do tumor e da resposta ao tratamento.

O tratamento clínico pode ser suspenso em um porcentual significativo de pacientes com microprolactinoma, macroprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática, tratados com agonista dopaminérgico por período superior a 2 anos, que demonstrarem manutenção da PRL normal após a suspensão da medicação, assim como a maioria dos microprolactinomas após a menopausa que, mesmo mantendo a hiperprolactinemia, não necessitam mais de tratamento.

Considerações finais

A hiperprolactinemia pode ter como causas: alterações fisiológicas, como a gravidez; uso de medicações, como as drogas antagonistas dopaminérgicas; a macroprolactina, que geralmente é assintomática; e tumores da região hipotálamo-hipofisária, como os prolactinomas. A correta identificação da causa vai possibilitar a melhor conduta terapêutica. Nos prolactinomas, os agonistas dopaminérgicos, como a cabergolina e a bromocriptina, são o tratamento de escolha. Estas medicações possibilitam normalização dos níveis séricos de prolactina e redução do tamanho do tumor na maioria dos casos, podendo ser suspensa com manutenção da prolactina normal em percentual significativo de pacientes durante o tratamento de longo prazo. A cirurgia é opção de tratamento em pacientes portadores de tumores pequenos e não invasivos ou nos casos resistentes ao tratamento clínico. A radioterapia é indicada apenas nos tumores invasivos e sem boa resposta ao tratamento medicamentoso ou cirúrgico com o objetivo de controlar o crescimento do tumor.

Referências bibliográficas

1. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. CMAJ. 2003;169(6):575-81.
2. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. Pituitary. 2005;8:3-6.
3. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):3927-32.
4. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(3):1048-55.
5. Molitch ME. Prolactin. In: Melmed S (ed.). The pituitary. 2.ed. Boston: Blackwell Publishing, 2002. p.119-71.
6. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26(4):725-40.
7. Bronstein MD. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds.). Endocrinology. 5.ed. Philadelphia: Elsevier, 2006. p.485-510.
8. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro Jr R et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. J. Endocrinol. Invest. 2008;31:436-44.
9. Molitch ME. Prolactinoma. In: Melmed S (ed.). The pituitary. 2. ed. Boston: Blackwell Publishing, 2002. p.455-95.
10. Vieira JG, Oliveira JH, Tachibana T, Maciel RM, Hauache OM. Avaliação dos níveis de prolactina sérica: é necessário repouso antes da coleta? Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50(3):569-70.
11. Glezer A, D'Alva CB, Salgado LR, Musolino NR, Serafini P, Vieira JG et al. Pitfalls in pituitary diagnosis: peculiarities of three cases. Clin Endocrinol. 2002;57(1):135-9.
12. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):273-88.
13. Vieira JG, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RM. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. Clin Chem. 1998;44(8 Pt 1):1758-9.
14. Shlomo M, David L. Kleinberg. The anterior pituitary. In: Larsen, Kronenberg, M, Polonsky (eds.). Williams Textbook of Endocrinology. 10. ed. Saunders, 2002.
15. Gillam MP, Molitch ME, Gaetano L, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev. 2006;27(5):485-534.
16. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. Physiol Rev. 1998;78(1):189-225.
17. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. Expert Opin Investig Drugs. 2002;11(6):787-800.
18. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. N Engl J Med. 1994;331(14):904-9.
19. Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. Intern Med. 2001;40(9):857-61.
20. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J. Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study. Presse Med. 1995;24(16):753-7.
21. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(7):2518-22.
22. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(8):3578-82.

23. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(6):2247-52.
24. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2007;356(1):39-46.
25. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med. 2007;4:356(1):6-9.
26. Boguszewski CL, Santos CMC, Sakamoto KS, Marini LC, Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. Pituitary. 2012;15:44-9.
27. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1025-33.
28. Drake WM, Stiles CE, Howlett TA, Toogood AA, Bevan JS, Steeds RP; UK Dopamine Agonist Valvulopathy Group. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(1):90-6.
29. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10):3777-84.
30. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonell R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. N Engl J Med. 2003;349(21):2023-33.
31. Biswas M, Smith J, Jadon D, McEwan P, Rees DA, Evans LM et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. Clin Endocrinol. 2005;63(1):26-31.
32. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(1):43-51.
33. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy. Endocrine. 2014 [Epub ahead of print].
34. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(3):876-83.
35. Musolino NR, Cunha Neto MB, Bronstein MD. Cabergolina como alternativa ao tratamento clínico de prolactinomas. Experiência na intolerância/resistência à bromocriptina. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2000;44(2).
36. Musolino NR, Passos VQ. Dopamine-agonist resistant prolactinomas: diagnosis and management. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005;49(5):641-50.
37. Olafsdottir A, Schlechte J. Management of resistant prolactinomas. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006;2(10):552-61.
38. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. Current management of prolactinomas. J Neurooncol. 2001;54(2):139-50.
39. Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, Tamagno G, Chanson P, Vilar L et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. Eur J Endocrinol. 2012;167 651-62.
40. Whitelaw BC, Dworakowska D, Thomas NW, Barazi S, Riordan-Eva P, King AP et al. Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. Clin Endocrinol. 2012;76(6):877-86.
41. Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. Pituitary. 2005;8(1):31-8.
42. Musolino NRC, Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. In: Bronstein MD (ed.). Pituitary tumors in pregnancy. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001. p.91-108.
43. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. N Engl J Med. 1985;312(21):1364-70.

Acromegalia 9

Raquel Soares Jallad
Marcello Delano Bronstein

SUMÁRIO

Introdução

A acromegalia é uma doença crônica, debilitante, resultante da exposição ao excesso circulante do hormônio de crescimento (GH), após fechamento epifisário dos ossos longos. Quando a hipersecreção crônica do GH se inicia na infância ou na adolescência, previamente à fusão das epífises, ocorre o quadro de gigantismo hipofisário. Neste, há um crescimento ósseo linear excessivo que, em alguns casos, pode ser exacerbado pela presença de hipogonadismo associado, o que ocasiona uma estatura anormalmente alta. São casos raros e geralmente mais frequentes no sexo masculino[1].

Epidemiologia

A acromegalia apresenta prevalência estimada entre 38 e 69 casos por milhão e incidência anual de 3 a 5 novos casos por milhão de habitantes, que a classifica como uma doença rara[1]. Estudo realizado na população belga revelou prevalência de 100 a 130 casos por milhão de habitantes[2], sugerindo que as taxas prévias podem estar subestimadas[1].

A doença incide com frequência praticamente igual entre homens e mulheres. Ela pode ocorrer em qualquer idade, mas o pico de incidência acontece entre a 3ª e a 5ª décadas de vida[1]. Apesar dos avanços na metodologia diagnóstica, com a introdução de ensaios ultrassensíveis para GH e IGF-I, há um retardo médio no diagnóstico de 8 anos, em parte decorrente da natureza insidiosa da doença. Pacientes mais jovens tendem a apresentar tumores maiores, mais agressivos e doença mais grave.

A doença em atividade é associada com aumento de cerca de 2 vezes no risco relativo de mortalidade e diminuição da expectativa de vida em quase 10 anos em relação à população geral pareada para sexo e idade[3-5]. Maiores taxas de mortalidade foram observadas em pacientes submetidos à radioterapia, bem como em presença de comorbidades como diabete melito, hipertensão, doença cardiovascular, cerebrovascular, respiratória e algumas condições de malignidade relacionada[3-6].

Evidências epidemiológicas indicam que a redução dos níveis séricos de GH para valores menores do que 1 ng/mL está associada à expectativa de vida normal[3]. Assim, este valor tem sido usado como critério de controle de doença[7].

Fisiologia/fisiopatologia

O GH é composto por várias isoformas. A forma principal, que corresponde a aproximadamente 75% do GH circulante, tem peso molecular de 22 kilodaltons (22 K GH). A segunda forma mais abundante, correspondendo a 5 a 10% do GH hipofisário, possui 20 kD (20 K GH)[1].

A secreção de GH pelas células somatotróficas hipofisárias ocorre de forma pulsátil, o que determina flutuações nas concentrações séricas ao longo do dia. A secreção resulta do equilíbrio entre peptídios hipotalâmicos e periféricos. Os dois hormônios hipotalâmicos, hormônio liberador de GH (GHRH) e a somatostatina,

estimulam e inibem a secreção de GH, respectivamente, e são influenciados por vários fatores, como: atividade física, nutrição, sono, estresse, esteroides sexuais, glicocorticoides, hormônios tireoidianos e neurotransmissores (serotonina, dopamina e agonistas e antagonistas adrenérgicos)[1]. O GHRH, atuando via seu receptor acoplado à proteína G estimulatória, estimula a transcrição do gene GH e, consequentemente, a síntese e a secreção de GH. A somatostatina participa da regulação da secreção de GH regulando a frequência do pulso, sem afetar a sua biossíntese[1]. Os efeitos biológicos da somatostatina dependem da interação com seus subtipos de receptores específicos (SSTR) presentes na hipófise normal e nas células tumorais e que são acoplados à proteína G inibitória 5 SSTR (SSTR1-5) foram clonados e caracterizados[1].

O GH exerce suas ações mediante receptor específico (GHR) presentes, sobretudo, no fígado. O GHR pertence à família das citoquinas classe I. Após sua ligação com receptor, há ativação da Janus quinase, que desencadeia a ativação de diversas proteínas intracelulares, que irão mediar ações metabólicas e proliferativas do GH, e a produção de fatores de crescimento insulina-símile (IGF), particularmente o IGF-I. A clivagem da porção extracelular do GHR dá origem a uma proteína, designada *growth hormone-binding protein* (GHBP), com a qual se liga aproximadamente metade do GH circulante[1].

Os IGF são produzidos na maioria dos órgãos e tecidos, sendo o fígado a sua principal fonte. A maior parte deles circula no plasma ligada a uma família de 6 proteínas transportadoras de IGF (*IGF binding proteins* – IGFBPs-1-6). Entre as 6 IGFBP, a IGFBP-3 é a principal e a mais GH-dependente. Em adultos normais, 85 a 90% dos IGF circulantes formam complexos ternários de 150 kDa, constituídos por uma molécula de IGF, uma molécula de IGFBP-3, e uma subunidade ácido-lábil (ALS). Este complexo, dependente de GH, é um reservatório circulante de IGF. A síntese e a secreção de GH são reguladas por um sistema de retroalimentação negativa, exercido tanto pelo GH (alça curta e ultracurta) como pelo IGF-I (alça longa) sobre o hipotálamo e a hipófise[1].

Na acromegalia, a secreção de GH está aumentada e seu controle dinâmico é anormal. A secreção de GH permanece pulsátil, mas o número, a duração e a amplitude dos picos estão aumentados, ocorrendo de forma randômica por 24 horas[1]. Ocorrem respostas anormais aos testes de estímulo e supressão da secreção de GH[1]. A dopamina e os agonistas dopaminérgicos, que em indivíduos normais estimulam a secreção de GH, podem paradoxalmente inibi-la em cerca de 70 a 80% dos pacientes acromegálicos. Adicionalmente, a secreção de GH pelas células tumorais na acromegalia geralmente conserva a sensibilidade ao efeito inibitório da somatostatina.

A maior parte dos efeitos deletérios da hipersecreção crônica de GH resulta do excesso de IGF-I, seu principal mediador. Os efeitos promotores de crescimento do IGF-I (síntese de DNA, RNA e proteínas) determinam proliferação de osso, cartilagem, tecidos moles e aumento de tamanho dos órgãos, produzindo o quadro clínico clássico de acromegalia. Já as alterações do metabolismo dos carboidratos e a lipólise parecem resultar principalmente dos efeitos diretos do GH, e não do IGF-I[1].

Etiologia

Na maioria dos casos (98%), a acromegalia decorre da hipersecreção direta de GH, que em mais de 95% das vezes é proveniente da hipófise. A principal causa é o adenoma hipofisário secretor de GH (somatotrofinoma). Outras causas muito raras são: carcinoma hipofisário e adenoma produtor de GH localizado fora da sela túrcica, como no seio esfenoidal ou na nasofaringe, e que se originam a partir de restos de hipófise na conduta craniofaríngea. A produção ectópica de GH é extremamente rara, tendo sido descrita em tumores de pulmão, mama, pâncreas e do trato gastrointestinal[1] (Tabela 1).

Em menos de 2% dos casos, a hipersecreção de GH é secundária à produção excessiva do GHRH por tumores hipotalâmicos (gangliocitomas, neurocitomas e hamartomas) ou por tumores ectópicos, como tumores carcinoides, tumor de ilhotas pancreáticas, carcinoma pulmonar de pequenas células, adenoma suprarrenal ou feocromocitoma[1] (Tabela 1).

Tabela 1. Etiologia

	Prevalência
Secreção excessiva de GH	± 95-98%
Eutópica (hipofisária)	± 95-98%
Adenoma de hipófise produtor de GH	± 99%
Carcinoma de células somatotróficas	Muito raro
Adenoma em hipófise ectópica (seio esfenoide; parafaríngea)	Muito raro
Ectópica (extra-hipofisária)	< 1%
Tumor em mama, pulmão, pâncreas, ovários e linfoma não Hodgkin	
Secreção excessiva de GHRH	± 2-5%
Eutópica (hipotalâmica)	< 1%
Hamartoma, coriostoma, glioma e ganglioneuroma	
Ectópica (periférica)	± 2-5%
Carcinoides (~69%)	
Brônquios (55%) / GI/pâncreas (25%)/ indeterminado (20%)	
Tumor de ilhotas pancreáticas (21%)	
Carcinoma pulmonar de pequenas células (7%)	
Adenoma suprarrenal/feocromocitoma (3%)	
Carcinoma medular de tireoide	
Carcinoma de mama ou de endométrio	

Patogênese

A teoria mais aceita em relação à patogênese dos somatotrofinomas, bem como de todos os tipos de adenomas hipofisários, é a de que os adenomas são constituídos por proliferações celulares de natureza monoclonal. Assim, o evento primário na patogênese destes adenomas seria um defeito intrínseco em uma única célula hipofisária. Disfunção hipotalâmica e fatores locais de crescimento provavelmente proporcionam um ambiente permissivo ao desenvolvimento do tumor a partir de uma célula mutada[6].

As modificações gênicas mais bem caracterizadas em relação aos somatotrofinomas compreendem as mutações ativadoras de proto-oncogenes (gene normal envolvido no controle da proliferação e diferenciação celular) e as mutações de genes supressores de tumor, em que ambos os alelos do gene são perdidos ou inativados[8] (Ver capítulo de tumorigênese hipofisária).

Ocorrência

A maioria dos adenomas hipofisários ocorre de forma esporádica (95%). Em cerca de 5% dos casos, eles podem se manifestar no contexto familiar fazendo parte de síndromes tumorais hereditárias bem definidas, como neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1), NEM-4, complexo de Carney ou síndrome do adenoma hipofisário familiar isolado (*familial isolated pituitary adenoma* – FIPA). Adicionalmente, a acromegalia pode fazer parte da síndrome de McCune-Albright[8] (Quadro 1).

A NEM-1 é uma doença rara, autossômica dominante, de penetrância incompleta, causada por mutações no gene que codifica a menina e cujas manifestações principais são o hiperparatireoidismo primário, os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos e os adenomas hipofisários. Entre estes, o somatotropinoma é o segundo tipo mais comum[8].

A síndrome NEM-4 é causada por mutações germinativas no gene p27(gene mutação CDKN1B) e apresenta como quadro clínico feocromocitoma bilateral, paragangliomas, carcinoma medular da tireoide bilateral, adenomas das paratiroides, hiperplasias pancreáticas e adenomas hipofisários[8].

O complexo de Carney é uma síndrome de herança autossômica dominante rara. Em mais de 50% dos casos, há mutação germinativa e inativadora no gene supressor tumoral PRKAR1A (subunidade reguladora tipo 1 alfa da proteína quinase A), que codifica a subunidade reguladora tipo 1 alfa da PKA. Ela se caracterizada pela presença de mixomas em qualquer local do organismo (coração, pele, mama etc.), manchas pigmentares cutâneas (múltiplos lentigos e nevos azuis), schwannomas e hiperatividade endócrina ou tumores endócrinos (ovarianos, suprarrenais, testiculares, tireoidianos e hipofisários). Em 6 a 21% dos pacientes, observa-se adenoma hipofisário. Até o momento, apenas somatotrofinomas têm sido observados, contrariamente à NEM-1.

A FIPA é uma síndrome rara com herança autossômica dominante de penetrância incompleta e variável, decorrente de fatores genético heterogêneos e sem as características clínicas e genéticas da síndrome NEM-1 e do complexo de Carney. Ela inclui dois grupos de pacientes: grupo do somatotrofinoma familiar isolado (IFS), no qual todos os familiares apresentam somatotropinomas, e o grupo com predisposição para adenomas hipofisários (PAP), no qual o tipo de adenoma hipofisário entre os familiares é variável. Mutação germinativa do gene do receptor aril hidrocarbono (*aryl hydrocarbon receptor interacting-protein* – AIP) está presente em 15 a 20% dos PAP e em 50% dos IFS. Dois estudos demonstraram uma menor expressão proteica da AIP em somatotropinomas agressivos, mostrando que esse gene, provavelmente, é importante na progressão dos somatotropinomas e que outros mecanismos, diferentes da mutação, podem estar envolvidos na redução da expressão desta proteína.

A síndrome de McCune-Albright resulta de um mosaicismo decorrente de uma mutação no oncogene GNAS, localizado no cromossoma 20q13, que codifica a proteína Gs. Clinicamente, caracteriza-se pela tríade clássica da displasia fibrosa poliostótica, pigmentação cutânea "café-com-leite" e hiperfunção de glândulas endócrinas, geralmente puberdade precoce periférica, mas podendo incluir tireotoxicose, gigantismo hipofisário ou acromegalia, e a síndrome de Cushing.

Quadro 1. Ocorrência
Esporádica
Familiar ▪ Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) ▪ Neoplasia endócrina múltipla tipo 4 (NEM-4) ▪ Complexo de Carney ▪ Síndrome do adenoma hipofisário familiar isolado - Somatotrofinoma familiar isolado (IFS) - Predisposição para adenomas hipofisários (PAP)
Síndrome de McCune-Albright

Patologia

Na maior parte dos casos, o anatomopatológico é de adenoma hipofisário. Hiperplasia e carcinoma hipofisário são observados muito raramente.

Adenoma

Os somatotrofinomas são classificados em vários subtipos, considerando os dados clínicos, laboratoriais e as características morfológicas, avaliadas por meio do exame imuno-histoquímico e aos microscópios óptico e eletrônico[9] (Quadro 2).

Adenoma somatotrófico puro

Compreendem a maioria dos adenomas somatotróficos. São adenomas cujas células produzem apenas GH. À microscopia eletrônica, com base no diâmetro dos grânu-

Quadro 2. Classificação dos adenomas somatotróficos conforme histologia e imuno-histoquímica

Adenoma ▪ Adenoma somatotrófico puro – Adenoma densamente granulado – Adenoma esparsamente granulado ▪ Adenomas pluri-hormonais da linhagem celular acidofílica – Adenoma misto produtor de GH e PRL – Adenoma mamosomatotrófico (GH e PRL) – Adenoma acidófilo da célula-tronco (GH e PRL) ▪ Adenoma pluri-hormonal
Hiperplasia ▪ Somatotrófica ▪ Mamossomatotrófica
Carcinoma

los de secreção e nas estruturas citoplasmáticas, eles podem ser separados em dois subgrupos: densamente granulado (menos agressivos) e esparsamente granulado. Geralmente, os adenomas densamente granulados ocorrem em pacientes mais idosos e os níveis de GH são pouco elevados. Já os adenomas esparsamente granulados ocorrem em pacientes mais jovens, os níveis de GH são mais elevados e são de comportamento mais agressivo.

Adenomas cossecretores de GH e PRL

São tumores que cossecretam GH e PRL, em células diferentes ou na mesma célula. No último caso, há a hiperplasia mamosomatotrófica, que produz predominantemente GH, e os adenomas acidófilos da célula-tronco (*acidophil stem cell adenoma*). Em geral, estes apresentam comportamento agressivo e maior produção de PRL do que de GH. Portanto, o quadro clínico de acromegalia é frustro ou ausente, enquanto o quadro clínico decorrente da hiperprolactinemia (hipogonadismo e galactorreia) ou do efeito de massa do tumor prepondera.

Hiperplasia

Ela pode ser somatotrófica ou mamossomatotrófica, ambas raras. A hiperplasia somatotrófica é observada em casos de acromegalia resultante da hipersecreção de GHRH. Caracteriza-se histologicamente pela presença de ácinos aumentados com grande número de células adeno-hipofisárias acidofílicas com imunopositividade difusa para GH. A reticulina é íntegra. A microscopia eletrônica confirma a predominância de somatotrofos densamente granulados. Ela pode ser observada em alguns casos de gigantismo em crianças e em casos de acromegalia associada ao complexo de Carney. A hiperplasia mamossomatotrófica pode ser observada no gigantismo e nos casos associados com síndrome McCune-Albright.

Carcinoma

Acromegalia resultante de um carcinoma somatotrófico é extremamente rara. A incidência de malignidade varia entre 0,1 e 0,5% dos adenomas hipofisários clinicamente funcionantes. O carcinoma hipofisário não apresenta critério morfológico característico de malignidade. Assim, o critério necessário para o diagnóstico é a presença de metástases para áreas distantes do espaço subaracnóideo, parênquima cerebral ou sítios extracranianos. Há cerca de 6 casos relatados, dos quais 5 apresentavam metástases no eixo cerebroespinal e 1 estava fora do sistema nervoso central (SNC).

Quadro clínico

O quadro clínico é sistêmico e com progressão gradual, de forma que as alterações podem passar despercebidas pelo próprio paciente e seus familiares. Muitas vezes, a suspeita é aventada durante a avaliação clínica com outro especialista (clínico geral, oftalmologista, otorrino, cirurgião plástico, reumatologista), consulta odontológica, avaliação radiológica de outra doença ou em ambiente público, por alguém que reconhece o aspecto físico do portador da doença[6,10,11].

Há dois grupos principais de sintomas na acromegalia: os decorrentes da hipersecreção de GH e IGF-I nos tecidos periféricos e os resultantes do efeito de massa do crescimento do tumor comprimindo as estruturas adjacentes[10,11] (Quadro 3).

As características clínicas mais relevantes são o aumento dos tecidos moles e o crescimento ósseo excessivo. O aumento das extremidades, principalmente de mãos e pés, ocasiona dificuldade em fechar as mãos e necessidade de aumentar progressivamente o tamanho de anéis e calçados. As alterações craniofaciais tornam os traços faciais rudes, conferindo o típico fácies acromegálico. Entre estas alterações, tem-se: proeminência frontal, hipertelorismo, aumento dos arcos zigomáticos, aumento de orelhas e nariz, lábios grossos, macroglossia, afastamento dentário (diastema), maloclusão dentária, aumento e protuberância da mandíbula, macrognatia e prognatismo. A maloclusão dolorosa pode necessitar de correção cirúrgica, mas a reconstrução deve ser adiada até que se alcance a normalização hormonal. Ocorre também aumento da espessura e pigmentação cutânea com saliência das pregas e dos sulcos. Nos casos de longa evolução, pode haver desenvolvimento de pregas no couro cabeludo (*cutis vertis girata*). Acantose nigricante ocorre em cerca de 10% dos casos. O aumento das glândulas sebáceas e sudoríparas da pele determina oleosidade cutânea e transpiração excessiva, muitas vezes, com o odor corporal desagradável. A hiperidrose, principalmente em mãos, é um sinal clínico frequente e que geralmente reflete atividade da doença. Em alguns casos, ocorre hipertricose e/ou hirsutismo. Os papilomas cutâneos (*skin tags* ou acrocórdons) ocorrem em cerca de 30% dos casos e podem ser importantes marcadores da presença de pólipos colônicos. Muitos pacientes da acromegalia relatam geralmente a fadiga e a fraqueza[10,11].

Em 30 a 40% dos pacientes, há hiperprolactinemia causando galactorreia, diminuição da libido e/ou impo-

Quadro 3. Manifestações clínicas
Manifestações decorrentes da compressão do tumor sobre as estruturas adjacentes
▪ Cefaleia ▪ Alterações visuais ▪ Alterações neurológicas ▪ Hiperprolactinemia ▪ Hipopituitarismo
Manifestações decorrentes da hipersecreção de GH/IGF-I
Manifestações neoplásicas ▪ Bócio, nódulos tireoidianos ▪ Hiperplasia de próstata ▪ Pólipo e carcinoma de cólon ▪ Macroglossia ▪ Obstrução de vias aéreas superiores ▪ Apneia do sono ▪ Disfunção ventilatória
Manifestações de pele e tecidos moles ▪ Crescimento excessivo de partes moles ▪ Aumento das extremidades ▪ Papilomas cutâneos (*skin tags*, acrocórdons) ▪ Hipertricose ▪ Acantose nigricante ▪ Hirsutismo ▪ Pele oleosa ▪ Hiperidrose
Manifestações respiratórias
Manifestações endócrino-metabólicas ▪ Hiperprolactinemia ▪ Galactorreia ▪ Hiperinsulinismo ▪ Intolerância à glicose ▪ Diabete melito ▪ Hipertrigliceridemia ▪ Hiperfosfatemia ▪ Hipercalcemia ▪ Hipercalciúria
Manifestações musculoesqueléticas e articulares ▪ Alterações craniofaciais ▪ Síndrome do túnel do carpo ▪ Artralgias/artropatias/osteoartrite ▪ Miopatia proximal ▪ Letargia ou fadiga ▪ Parestesias

tência e irregularidades menstruais. A hiperprolactinemia pode resultar de adenoma cossecretor GH-PRL ou da compressão tumoral sobre a haste hipotálamo-hipofisária, impedindo a passagem da dopamina. A galactorreia pode decorrer apenas da presença de hipersecreção de GH, pela sua ação no receptor de PRL. O hipogonadismo também pode ser resultante de compressão tumoral sobre as células hipofisárias normais[10,11].

A hipersecreção de GH aumenta a resistência à insulina, produzindo tolerância diminuída à glicose e diabete melito em 15 a 38% dos pacientes[10-12]. A hipersecreção de GH determina resistência à ação da insulina no fígado, músculo e tecido adiposo. Há um estímulo para gliconeogênese hepática, redução na oxidação e na captação de glicose pelos tecidos periféricos e lipólise, resultando em aumento dos níveis de glicose e ácidos graxos livres circulantes. Desenvolve-se uma hiperinsulinemia compensatória. Portanto, o efeito final sobre o metabolismo dos carboidratos depende do balanço entre a resistência à ação da insulina e a capacidade de produção compensatória de insulina. Desta forma, na acromegalia, pode-se observar resistência periférica à insulina com hiperinsulinismo em até 70% dos casos, intolerância à glicose em cerca de 15 a 50% e diabete melito clinicamente manifesto em cerca de 20 a 38% dos pacientes. Dislipidemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipercalciúria são outras complicações metabólicas que podem ser encontradas. A dislipidemia se caracteriza pela hipertrigliceridemia, que pode estar acompanhada por partículas de LDL pequenas e densas e por elevação da Lp(a). A hipercalciúria ocorre em 80% e geralmente decorre da maior absorção de cálcio intestinal. Nos casos com hipercalcemia, deve-se afastar NEM-1[10,11].

Alterações musculoesqueléticas e artropatia são frequentes e decorrem de hipertrofia da cartilagem, frouxidão ligamentar e desenvolvimento de osteófitos, seguidos por destruição da articulação. A artropatia é observada principalmente nas grandes articulações (ombros, quadril e joelhos) e na região axial (principalmente coluna lombar). A artrite degenerativa pode ser extremamente debilitante e de difícil reversibilidade. Durante o seguimento em longo prazo, as queixas articulares persistem em 77% dos pacientes em remissão, comprometendo a qualidade de vida[10,11]. O controle precoce dos níveis de GH/IGF-I pode sustar a progressão da artropatia para osteoartrite degenerativa, que pode ser extremamente debilitante, de difícil reversibilidade e exigir fisioterapia, analgesia ou até artroplastia[10,11].

A acromegalia pode estar associada com um risco aumentado de fraturas vertebrais, mesmo em pacientes com densidade óssea normal. Este risco pode ser acelerado pelo hipogonadismo. Portanto, a reposição esteroide gonadal deve ser estabelecida quando necessária. As neuropatias periféricas com distúrbios sensoriais em mãos e pés estão frequentemente presentes e a compressão do nervo mediano do carpo pode determinar a síndrome do túnel do carpo[10,11].

As manifestações cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade. Cerca de 50 a 80% dos pacientes apresentam anormalidades no ecocardiograma com Doppler[10,11]. A hipertrofia ventricular, principalmente do ventrículo esquerdo (VE), é a anormalidade mais frequentemente descrita. No entanto, em mais de 50% dos pacientes com evidência ecocardiográfica de hipertrofia de VE não há quadro clínico associado. Os dados da literatura sugerem que, na acromegalia, há uma cardiomiopatia específica, não relacionada à hipertensão arterial, diabete melito, dislipidemia ou outra doença cardíaca e que provavelmente decorre da hipersecreção de GH. As fases iniciais desta cardiomiopatia podem ser revertidas com a redução efetiva dos níveis de GH/IGF-I. Hipertensão arterial sistêmica, com predomínio da ele-

vação da pressão arterial diastólica, apresenta prevalência de 33 a 46%, que pode aumentar com a idade[10,11]. Ela é resultante do efeito direto do GH na absorção de sódio, da resistência à insulina com hiperinsulinismo associado e da disfunção vascular presente na doença. Doença valvular cardíaca, insuficiência mitral ou aórtica particularmente, arritmias e distúrbios de condução são frequentes. No entanto, a prevalência de doença arterial coronariana não está bem definida, variando entre 3 e 37%. Portanto, além do exame ecocardiográfico, uma avaliação cardiológica completa pode ser indicada em casos selecionados. Aproximadamente 15 a 20% dos pacientes apresentam doença cardíaca sintomática pela presença de doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias, associadas ou isoladas.

A síndrome da apneia do sono é frequente na acromegalia em atividade, com prevalência de cerca de 70%. O tipo obstrutivo é mais comum do que a apneia do sono central[6,10-12]. Embora a redução dos níveis de GH/IGF-I diminua a gravidade da apneia, até 40% dos pacientes com acromegalia controlada apresentam persistência desta[6,10-12]. Portanto, o tratamento com pressão positiva das vias respiratórias pode ser necessário[6,10-12]. A apneia tem como fatores contribuintes deformidades ósseas faciais, edema e hipertrofia da mucosa e cartilagens faríngea e laríngea, macroglossia e colapso inspiratório da hipofaringe, observados nestes pacientes. Estes fatores também levam à dificuldade de entubação traqueal. A hipertrofia do tecido faríngeo e laríngeo, associada à macroglossia e ao espessamento das cordas vocais, torna a voz mais profunda e rouca.

Algumas evidências *in vitro* e *in vivo* corroboram o papel do eixo GH/IGF-I em mediar o crescimento celular e a hipertrofia tecidual em situações fisiológicas e patológicas[10,11]. A participação do GH/IGF-I no desenvolvimento de neoplasias benignas e malignas é uma possibilidade a ser considerada. Ocorre maior incidência de algumas neoplasias benignas, como bócio atóxico, hiperplasia benigna da próstata, tumores de mama e pólipos de cólon. Metanálise recente demonstrou maior taxa de nódulos de tireoide, geralmente atóxicos, e câncer de tireoide em acromegalia[13,14]. Portanto, sugere-se a necessidade de vigilância da doença de tireoide. A duração da doença se correlacionou com o número de nódulos à palpação. Raramente, o hipertireoidismo pode resultar da presença de adenoma hipofisário cossecretor de GH/TSH. Os pólipos de cólon podem ser observados em até um terço dos pacientes, principalmente homens acima de 50 anos com história familiar de pólipos ou carcinoma de cólon[13,14]. Na acromegalia, podem ocorrer outras visceromegalias, como hepatomegalia, esplenomegalia e pneumomegalia[10,11].

Em relação às neoplasias malignas, os estudos não são uniformes quanto aos achados de aumento da prevalência em pacientes com acromegalia em relação à população geral, bem como em relação ao impacto do controle da doença sobre o risco e a mortalidade pela neoplasia. Comparado com controles normais pareados para idade, estudo mostrou que até 19,3% dos pacientes portadores de acromegalia com menos de 40 anos apresentavam neoplasia de cólon, contra apenas 4,4% nos controles[14]. Assim, sugere-se que a colonoscopia seja realizada ao diagnóstico da doença e durante o seguimento, de forma individualizada[7]. Após o tratamento, a colonoscopia pode ser repetida em 5 anos nos pacientes nos quais se encontrou pólipo ou nos com IGF-I persistentemente elevados[7,14]. Nos pacientes cuja colonoscopia ao diagnóstico foi normal e que alcançou normalização do IGF-I, o exame pode ser repetido em 10 anos[7].

A prevalência de câncer de mama e câncer de próstata não é maior em acromegalia, embora a mortalidade relacionada ao câncer possa ser aumentada.

As manifestações clínicas secundárias ao efeito compressivo da massa tumoral sobre as estruturas vizinhas geralmente estão relacionadas com o tamanho do tumor e englobam: cefaleia, distúrbios visuais e neurológicos, hipopituitarismo e hiperprolactinemia por desconexão. A cefaleia observada em mais de 50% dos casos decorre, provavelmente, do crescimento do tumor com distensão da dura-máter, da invasão do seio cavernoso com a irritação do nervo trigeminal ou da própria hipersecreção de GH. A compressão do nervo óptico pelo tumor pode ocasionar alteração visual. Hemianopsia bitemporal é a anormalidade mais comum, sendo consequente à compressão do quiasma óptico. Menos frequentemente, com a invasão do seio cavernoso, há comprometimento do III, IV e VI nervos cranianos, bem como lesões dos ramos oftálmico e maxilar do V nervo, resultando em diplopia, visão turva e alterações sensoriais. O tumor pode ocasionar hipopituitarismo por destruição do tecido hipofisário normal adjacente e/ou por compressão da haste hipotálamo-hipofisária. Raramente, a acromegalia é diagnosticada durante a investigação de um incidentaloma ou de uma apoplexia hipofisária. Esta é uma forma de apresentação bastante rara e que pode ser evento subclínico ou agudo, com cefaleia súbita intensa frequentemente acompanhada por sinais de meningismo, náuseas, vômitos, alteração da consciência, comprometimento visual e de pares cranianos. O quadro é emergencial. No entanto, o tratamento pode ser conservador ou cirúrgico, a depender do quadro clínico. Em alguns casos, pode haver remissão da acromegalia.

Diagnóstico

Diagnóstico laboratorial

A investigação laboratorial é recomendada para todos os pacientes com quadro clínico sugestivo de acromegalia, especialmente naqueles com alteração das características faciais e das extremidades. Diferentemente da secreção pulsátil de GH, os níveis séricos de IGF-I são relativamente estáveis e a meia-vida é de aproximadamente 15 horas, de forma que o seu nível pode ser analisado por meio da dosagem em amostra isolada de sangue. Por-

tanto, o IGF-I sérico, marcador da secreção integrada de GH, é o exame para rastreamento da doença. Na ausência de fatores que interfiram nas suas dosagens, a presença de IGF-I normal para a idade praticamente exclui o diagnóstico de acromegalia, uma vez que seus níveis se encontram elevados na maioria dos pacientes[7]. Entretanto, os níveis séricos de IGF-I podem estar diminuídos (falso-negativo para acromegalia) em situações como diabete melito descompensado, anorexia nervosa, desnutrição, insuficiência renal e hepática crônicas, hipotireoidismo e estrogenioterapia oral. Níveis séricos elevados de IGF-I são altamente sugestivos de acromegalia, mas eles podem estar elevados (falso-positivo para acromegalia) em outras situações, como estágio final da adolescência, gravidez e hipertireoidismo. Vale lembrar que os valores de referência de IGF- I devem ser padronizados para idade[7].

De acordo com as diretrizes do consenso prévio[15], a acromegalia é excluída quando o nível sérico do GH randômico (aleatório) for inferior a 0,4 mcg/L (mcg/L = ng/mL) e o IGF-I for normal para a idade. Caso um destes parâmetros esteja alterado, deve-se proceder à determinação dos níveis séricos do GH durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), considerado padrão-ouro para diagnóstico. A supressão do GH em presença da hiperglicemia, observada em indivíduos normais, está ausente em pacientes com acromegalia. O diagnóstico de acromegalia tem sido estabelecido pela presença de IGF-I elevado associado com ausência de supressão do GH a menos de 0,4 mcg/L no TOTG[15].

Os ensaios utilizados para a determinação dos níveis séricos de GH, baseados em métodos imunorradiométricos e imunoluminométricos, possuem problemas de reprodutibilidade[7]. Fatores como a falta de padrões universais, reconhecimento não uniforme das isoformas circulantes de GH e proteínas ligantes de GH contribuem para variabilidade interindividual e entre os ensaios existentes. Assim, o último consenso[7] pontua que muitos ensaios atuais de GH ainda não têm precisão suficiente em níveis de GH < 1 ng/mL e recomenda que pacientes com níveis séricos elevados ou equivocados de IGF-I realizem o TOTG. A confirmação do diagnóstico é estabelecida por ausência de supressão de GH < 1 ng/mL em presença de hiperglicemia[7]. Além do valor no diagnóstico da acromegalia, a realização do TOTG apresenta vantagem adicional de possibilitar o diagnóstico de intolerância à glicose ou diabete melito, comorbidades comuns na acromegalia. Outras situações clínicas podem cursar com níveis basais de GH elevados, como puberdade normal, diabete melito descompensado, anorexia nervosa, desnutrição, insuficiência renal e hepática crônicas. Pacientes com quadro clínico sugestivo de acromegalia, cujos níveis de GH estejam normais e o IGF-I for discretamente elevado, devem ser acompanhados, uma vez que podem estar com a doença em seu estágio inicial[7].

Portanto, o consenso recomenda que, no diagnóstico da acromegalia, sejam considerados o quadro clínico, a ausência de supressão de GH no TOTG e os níveis elevados de IGF-I[7].

O rastreamento da função hipofisária é necessário para avaliar hipopituitarismo, hiperprolactinemia e, eventualmente, hipertireoidismo associado. Realizam-se dosagens de cortisol basal, PRL, T4 livre, TSH, FSH, LH e, nos pacientes do sexo masculino, também a dosagem de testosterona. É necessário ressaltar que, na acromegalia, os níveis de globulina ligadora dos hormônios sexuais podem estar reduzidos, de forma que um nível baixo de testosterona total sérica não necessariamente significa hipogonadismo. O índice de testosterona livre calculado como sendo a razão da testosterona total em relação ao SHBG, tem demonstrado ser um indicador útil nestes casos.

Diagnóstico por imagem

Uma vez confirmada a hipersecreção de GH, deve-se pesquisar sua etiologia. Como o adenoma hipofisário representa a causa mais comum, a avaliação por imagem da região deve ser efetuada. Em aproximadamente 80% dos casos, observa-se macroadenoma (diâmetro · 1 cm), que geralmente apresenta extensão para seio cavernoso e/ou espaço suprasselar (60 a 70% dos casos). Os microadenomas (diâmetro < 1 cm) respondem por aproximadamente 20% dos casos e podem ser invasivos. Raramente, observa-se sela vazia, resultante de apoplexia hipofisária[7].

A ressonância magnética (RM) da região selar é o método de diagnóstico por imagem de eleição, por possibilitar melhor identificação das relações entre o tumor e a estruturas vizinhas, em especial com a artéria carótida interna, a posição do quiasma óptico e as extensões suprasselares e parasselares[7]. O protocolo de RM deve inclui sequências nos planos coronal e sagital, ponderadas em T1 e T2, antes e após a injeção de contraste paramagnético (gadolínio), com cortes finos (entre 2 e 3 mm). Somatotropinomas com sinal hipointenso em T2 demonstraram melhor resposta aos análogos da somatostatina (AS)[16,17]. A tomografia computadorizada (TC) com contraste e principalmente com cortes coronais é uma alternativa razoável, embora muito menos sensível, em pacientes com restrições à RM (marca-passo, clipes de aneurisma cerebral, próteses metálicas cardíacas, fobia etc.).

Nos raríssimos casos de acromegalia com RM normal, deve-se suspeitar de acromegalia por secreção ectópica de GH ou de GHRH. A localização do tumor deve ser realizada por meio de imagens obtidas pela TC de alta resolução ou RM do tórax e do abdome e, eventualmente, pela cintilografia com octreotida marcada por radioisótopo (OctreoScan®). Nos raros casos de secreção ectópica de GHRH, a dosagem sérica deve ser realizada.

O exame neuro-oftalmológico compreende a avaliação da acuidade visual e de campo visual e tem por finalidade avaliar o comprometimento visual em tumores com extensão suprasselar, que correspondem a cerca de 50% destes tumores. A constatação de deficiência visual

decorrente da compressão tumoral determina a escolha e a rapidez do tratamento[7].

Diagnóstico diferencial

Algumas situações clínicas cursam com características acromegaloides. No entanto, na avaliação laboratorial, os níveis de GH e IGF-I são normais. A avaliação por métodos de imagem não revela tumor e/ou hiperplasia em região hipotálamo-hipofisária ou fora desta (Quadro 4).

Acromegaloidismo é a situação em que o paciente apresenta apenas características clínicas de acromegalia.

Paquidermoperiostose (osteopatia hipertrófica primária ou síndrome de Tourenne–Solente–Galé) é uma doença rara, geralmente familiar e de etiologia desconhecida. De modo geral, inicia na puberdade e há envolvimento do tecido subcutâneo. Entre as manifestações clínicas, tem-se: baqueteamento digital, feições acromegálicas, *cutis verticis gyrata*, aumento de mãos e pés, hiperidrose e artralgias.

A rara síndrome de Rosenthal-Kloepfer é caracterizada por cornos cutâneos na metade lateral da margem supraorbital, *cutis verticis gyrata* e opacidade da córnea. Não apresenta nenhuma alteração endócrina nem de sela túrcica.

A síndrome de Sotos (gigantismo cerebral) é uma síndrome rara, que geralmente se manifesta ao nascimento. Entre as manifestações clínicas acromegaloides, tem-se: proeminência de fronte, mandíbula, mento e orelhas e macrocefalia. Estes pacientes podem apresentar alta estatura, aumento de peso e há retardo mental.

Hipotireoidismo primário não tratado, administração crônica de fenitoína e pacientes com hanseníase são outras situações que podem apresentar características clínicas que podem ser confundidas com acromegalia.

Tratamento

O tratamento da acromegalia visa à normalização dos níveis séricos de GH e IGF-I, determinando, assim, melhora ou reversão do quadro clínico associado, bem como diminuição ou estabilização do tamanho do tumor, com resolução dos efeitos de massa (anormalidades visuais e/ou neurológicas). Adicionalmente, ele objetiva à preservação ou à restauração da função hipofisária normal, à prevenção de recidivas, à melhora da qualidade de vida e à normalização da expectativa de vida[7,18,19].

Quadro 4. Diagnóstico diferencial
Acromegaloidismo familiar
Paquidermoperiostose
Síndrome de Rosenthal-Kloepfer
Síndrome de Sotos
Hanseníase
Hipotireoidismo primário não tratado
Administração crônica de fenitoína

O tratamento está indicado para todos os pacientes, incluindo aqueles assintomáticos ou nos quais a doença parece clinicamente estável[7,18,19].

A avaliação da resposta ao tratamento depende da modalidade terapêutica adotada. Em pacientes submetidos à cirurgia, um GH pós-cirúrgico aleatório indetectável (GH< 0,4 ng/mL) associado a IGF-I normal para idade é suficiente para indicar remissão cirúrgica. Em presença de GH detectável (> 0,4 ng/mL), deve-se realizar TOTG com dosagem basal de IGF-I. Remissão cirúrgica é definida por nadir de GH < 0,4 ng/mL e IGF-I normal para idade[7]. Embora os níveis séricos de GH caiam rapidamente após a cirurgia, o declínio do IGF-I é mais demorado, provavelmente por conta das diferentes meias-vidas das IGFBP. Assim, recomenda-se que a dosagem de IGF-I para avaliar a eficácia cirúrgica seja realizada pelo menos após 12 semanas da cirurgia. Nesta ocasião, se os níveis séricos de IGF-I estiverem discretamente elevados, recomenda-se a nova avaliação hormonal em virtude da variabilidade no ensaio do IGF-I. Um valor de GH de 1 ng/mL associado com IGF-I normal indica "controle" e normalização do risco de mortalidade[7,18-20]. No caso de diabéticos, não realizar TOTG.

Em pacientes tratados com AS e agonistas dopaminérgicos, o critério de controle da doença é definido pela obtenção de nível sérico normal de IGF-I associado a GH sérico randômico (aleatório) < 1 ng/mL, uma vez que os níveis de GH durante o TOTG não são necessários para monitorar a resposta terapêutica. Durante o tratamento com pegvisomanto, os níveis de GH não podem ser usados como marcadores de controle da doença, uma vez que a hipersecreção de GH persiste e os ensaios de GH comercialmente disponíveis são afetados pelo uso de pegvisomanto, não sendo adequado para pacientes em uso desse medicamento. Neste caso, níveis séricos de IGF-I são considerados os melhores marcadores para avaliar a eficácia da medicação.

Durante o seguimento do pacientes, a avaliação hormonal deve ser realizada de preferência no mesmo laboratório, com a utilização do mesmo ensaio[7].

As opções de tratamento incluem remoção cirúrgica do tumor, radioterapia e tratamento medicamentoso. A escolha da opção de tratamento deve ser individualizada e baseada em avaliação clínica, laboratorial e de imagem, e no desejo do paciente. As opções de tratamento podem ser usadas isoladamente ou em combinações (Quadro 5)[7,18,19].

Tratamento cirúrgico

A cirurgia hipofisária persiste como padrão-ouro na terapêutica da acromegalia, pela possibilidade de controle hormonal definitivo, com resolução rápida da sintomatologia clínica e caracterização patológica do tumor[7,18-20]. A cirurgia é indicada preferencialmente como

Quadro 5. Tratamentos disponíveis
Cirurgia ▪ Transesfenoidal ▪ Transcraniana
Medicamentoso ▪ Agonistas dopaminérgicos: cabergolina ▪ Análogos da somatostatina: octreotídeo, lanreotídeo ▪ Antagonista do receptor de GH: pegvisomanto
Radioterapia externa ▪ Convencional ▪ Estereotáxica

tratamento primário em pacientes portadores de microadenomas, macroadenomas ressecáveis ou macroadenomas com comprometimento visual e/ou neurológico.

Atualmente, a maioria dos tumores são operados através do acesso transesfenoidal, salvo tumores com extensão parasselar importante (fossa média), ou extensão suprasselar anterior (subfrontal) e posterior (fossa posterior), para os quais o acesso transcraniano ainda pode ser indicado. A cirurgia transesfenoidal com incisão endonasal é a abordagem de escolha, podendo ser realizada com auxílio de um aparelho de endoscopia. O emprego deste permite melhor visualização de extensões suprasselares e parasselares, podendo favorecer a ressecções mais radicais com menos complicações. Os sistemas de neuronavegação auxiliam na localização de tumores com base em exames pré-operatórios, tornando o procedimento mais preciso. Adicionalmente, a utilização de RM durante o procedimento cirúrgico possibilita aquisição de imagens atualizadas durante o procedimento, com visualização em tempo real dos resíduos tumorais que teriam passado despercebidos e que podem ser removidos no mesmo ato cirúrgico. O custo de se ter um aparelho de RM dentro do centro cirúrgico é o principal fator limitador. Além disso, há necessidade de correta interpretação dos exames intraoperatórios, pois a própria manipulação cirúrgica gera alterações nos exames de imagem que pode gerar interpretações errôneas do grau de ressecção tumoral[20-23].

No entanto, apesar dos avanços cirúrgicos, até o momento não há uma evidência clara de superioridade da abordagem endoscópica sobre a microscópica com relação a remissão hormonal, recorrência ou complicações[20-23].

A eficácia cirúrgica depende substancialmente do grau de ressecção tumoral obtido. Portanto, a experiência do cirurgião é fator determinante na obtenção de eficácia cirúrgica[20-23].

Considerando os critérios atuais de sucesso cirúrgico, a taxa de cura nos centros de referência varia de 82 a 91% para microadenomas, de 47 a 64% para os macroadenomas e menos de 40% para os macroadenomas invasivos[20-24]. A invasão parasselar pelo adenoma geralmente está associada a uma ressecção cirúrgica incompleta da lesão, sendo necessário o tratamento adjuvante. A avaliação patológica do tumor e da dura-máter permite a definição dos critérios histológicos convencionais e das características imuno-histoquímicas (funcionais) e ultraestruturais, a avaliação da atividade proliferativa e o potencial de invasividade dos adenomas[24,25]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica-os com base na imuno-histoquímica, que se tornou o padrão-ouro para diagnóstico[24]. Há três tipos de adenomas hipofisários: adenomas típicos, adenomas atípicos e carcinomas[24]. Classificam-se como adenomas atípicos os que têm crescimento localmente invasivo, índice mitótico elevado, índice proliferativo (Ki-67) superior a 3% e imunorreatividade nuclear intensa para a proteína p53[24]. Os que não apresentam estas características são os adenomas típicos[24]. Para classificar o tumor como carcinoma, é necessária a presença de metástases em órgãos distantes ou sistema nervoso central, de forma não contígua à lesão primária[24].

A avaliação da deficiência de outras funções hipofisárias pode ser realizada precocemente, sobretudo em caso de suspeita de comprometimento do setor adrenocorticotrófico. No entanto, como o hipopituitarismo pode ocorrer tardiamente, avaliações hormonais 6 meses após a cirurgia e reavaliações posteriores, em casos selecionados, estão indicadas.

A presença de material hiperintenso intrasselar, o desvio persistente da haste hipofisária e a manutenção do deslocamento pré-operatório do diafragma selar são achados frequentes no pós-operatório normal, sem relação com complicações ou tumores residuais. Portanto, caso a RM de hipófise não seja realizada nas primeiras 72 horas pós-operatório, ela deve ser postergada para pelo menos 3 meses após a cirurgia, a fim de evitar artefatos cirúrgicos.

Em pacientes com defeitos do campo visual no pré-operatório, repetir a avaliação para averiguar se houve resolução do quadro. Em alguns pacientes, as alterações do campo visual continuam a melhorar até 1 ano após a cirurgia.

A morbimortalidade na cirurgia transesfenoidal é muito baixa e as complicações estão relacionadas com a experiência do cirurgião, o tamanho da lesão e sua relação com as estruturas importantes da região e cirurgia e radioterapia prévias[26]. Hipopituitarismo pós-cirúrgico é raro, ocorrendo em cerca de 0 a 2%. Outras complicações ocorrem em cerca de 3 a 5% dos pacientes e incluem diabete insípido transitório ou permanente, síndrome de secreção inapropriada de ADH, hemorragia, fístula liquórica e meningite[26]. Lesões de artéria carótida e perda visual são eventos raros.

A recidiva é observada em cerca de 2 a 8% em seguimento de 5 anos[26].

Em pacientes portadores de macroadenoma com poucas chances de remoção cirúrgica completa e sem evidência de efeitos de massa do tumor, a cirurgia pode ser considerada com a finalidade de reduzir a massa de tecido tumoral e os níveis hormonais, melhorando, assim, a resposta ao tratamento clínico subsequente[27-29].

A reabordagem cirúrgica pode ser considerada em pacientes que permanecem com doença em atividade

e, na RM, o remanescente tumoral é de localização intrasselar[30].

Tratamento clínico

O tratamento clínico inclui medicamentos que inibem a secreção de GH atuando no tumor e drogas que inibem a ação do GH. Geralmente, o tratamento medicamentoso é considerado a segunda opção na abordagem terapêutica da acromegalia, como tratamento adjuvante (secundário) em casos em que cirurgia não normalizou os níveis de GH e de IGF-I. No entanto, seu papel como terapêutica primária deve ser considerado em pacientes cujo risco cirúrgico seja inaceitável, que recusem cirurgia ou cujos adenomas sejam grandes e invasivos, com baixa probabilidade de cura cirúrgica, desde que não apresentem comprometimento visual ou neurológico.

Entre as classes de medicamentos, há os agonistas dopaminérgicos, os AS e o antagonista do receptor de GH[7,18,19].

Agonistas dopaminérgicos

Agonista da dopamina

São drogas que agem nos receptores dopaminérgicos D2 expressos em somatotrofos normais e em células tumorais, e que, na acromegalia, paradoxalmente suprimem a liberação do GH. A metanálise mostrou que aproximadamente 30% dos pacientes atingiram controle bioquímico com cabergolina[31].

Níveis basais de GH e IGF-I pouco elevados foram associados com melhor resposta terapêutica com ou sem hiperprolactinemia concomitante. Os efeitos colaterais incluem desconforto gastrointestinal, congestão nasal, fadiga, hipotensão ortostática e dor de cabeça. Anormalidades da válvula cardíaca foram observadas em pacientes com doença de Parkinson em uso de doses altas de cabergolina[32]. Estudo avaliando 42 acromegálicos tratados com cabergolina pela média de 35 meses não observou maior risco de anormalidades valvares progressistas[33].

Não há uma orientação definida sobre a frequência do monitoramento ecocardiográfico de válvulas cardíacas em paciente em uso de cabergolina. Sugere-se realizar ecocardiograma antes do tratamento e controle posterior, principalmente em pacientes em uso de doses superiores a 2 mg/semana.

Os agonistas dopaminérgicos apresentam eficácia limitada no tratamento da acromegalia. No entanto, pela administração oral e menor custo em relação a outras drogas, eles constituem uma alternativa no algoritmo de tratamento da acromegalia.

Análogos da somatostatina

São drogas análogas do hormônio hipotalâmico somatostatina, com tempo de ação mais prolongado e maior efeito supressor sobre a secreção do GH. Os AS agem por meio de sua ligação aos SSTR presentes no tumor, ocasionando diminuição da secreção de GH e/ou da proliferação dos somatotrofos. A eficácia depende principalmente da densidade e do subtipo de SSTR predominantemente expresso. Alguns somatotropinomas podem não expressar qualquer SSTR ou expressá-lo mutado, levando à resistência à terapia com os AS. Dependendo do perfil de expressão do subtipo de receptor presente no tumor, os efeitos inibitórios dos AS sobre a secreção de GH e proliferação celular podem ser limitados e/ou dissociados[34].

Os estudos têm procurado identificar fatores preditivos de resposta positiva ao tratamento com AS. Esta avaliação pode permitir seleção dos pacientes para o tratamento, podendo-se mesmo chegar a uma individualização da conduta terapêutica. Entre os fatores aventados, há:

- Teste da octreotida aguda: não há uma correlação perfeita entre a resposta ao teste e a resposta hormonal ao AS[7,18,19].
- Avaliação do sinal na sequência ponderada de T2 na RM[16,17]: a presença de sinal hipointenso em T2 tem sido associada com padrão de granulação denso na análise histopatológica do adenoma. Os somatotropinomas densamente granulados respondem melhor aos AS[16,17].
- Análise imuno-histoquímica dos SSTRs[35]: há uma correlação positiva forte entre a resposta do paciente ao AS e o nível de expressão SSTR2. No entanto, ela não é feita de rotina na avaliação diagnóstica complementar do adenoma.
- Avaliação da expressão imuno-histoquímica da proteína ZAC1[36]: o gene supressor tumoral ZAC1 desempenha um papel proeminente na ação antiproliferativa dos AS. Os AS aumentam a expressão do gene Zac1 e o *knockdown* do Zac1 induz ausência de resposta ao tratamento com estas droga[37].
- Avaliação da expressão imuno-histoquímica do AIP. Em somatotropinomas "aparentemente" esporádicos, mutações do gene AIP são encontradas em 3 a 4% dos casos. O AIP pode desempenhar um papel no mecanismo de ação dos AS por meio da ZAC1[36,37]. Portanto, pacientes cujos adenomas apresentam elevada expressão de SSTR2, mas que não respondem ao tratamento com AS, podem ser portadores de alteração nas vias de sinalização pós-receptor. Redução da proteína ZAC1 e mutação AIP podem explicar a falta de eficácia dos AS nestes pacientes.

Na prática clínica, os fatores que predizem melhor resposta ao AS, bem como aos outros tipos de tratamento, são tumores menores e com níveis séricos de GH e de IGF-I discretamente elevados[38].

A octreotida e a lanreotida são os dois AS disponíveis para uso clínico (Tabela 2). Recentemente, pasireotida (Signifor1) foi aprovado nos EUA (dezembro de 2014) para tratamento de acromegalia. A octreotida e a lanreotida apresentam grande afinidade SSTR2, com menor afinidade pelo SSTR5. A pasireotida apresenta alta afinidade para 4 dos 5 subtipos de receptores de somatostatina conhecidos (SSTR1-3,5) e afinidade de ligação mais elevada do que a da octreotida para o SSTR1, SSTR3 e SSTR5.

A octreotida na formulação subcutânea, de curta duração, requer várias administrações diárias, limitando a

Tabela 2. Análogos da somatostatina

Nome químico	Nome comercial	Apresentação	Via de administração	Dose usual
Octreotida subcutânea	Sandostatin®	Frasco-ampola de 0,05, 0,1 e 0,5 mg	SC	3-4 vezes/dia
Octreotida LAR	Sandostatin® LAR	Frasco-ampola de 10, 20 e 30 mg	IM	a cada 28 dias
Lanreotida autogel	Somatuline® Autogel	Frasco-ampola de 60, 90 e 120 mg	SC profunda	a cada 28 dias

SC: subcutânea; IM: intramuscular.

adesão ao tratamento. Assim, esta formulação tem sido substituída por formulações de ação prolongada, octreotida LAR e lanreotida autogel, que apresentam melhor comodidade posológica para os pacientes (Quadro 5).

A dose inicial do octreotida de liberação prolongada (octreotida LAR) é de 20 mg via intramuscular a cada 28 dias. Após 3 meses de tratamento, dependendo da resposta hormonal (GH e IGF-I séricos), a dose pode ser aumentada para 30 mg ou reduzida para 10 mg a cada 28 dias[39]. A dose máxima é de 40 mg a cada 28 dias, podendo ser atingida nos pacientes sem resposta à dose de 30 mg. Nos casos com controle da doença, pode-se tentar a redução da dose (p. ex., de 30 mg para 20 mg) ou o aumento do intervalo de aplicação (p. ex., de 4 para 6 a 8 semanas), o que possibilita redução do custo terapêutico e melhor comodidade de tratamento[39]. Na maioria dos pacientes, o tratamento com AS de ação prolongada proporciona melhora nos sinais e sintomas da doença, já nos primeiros dias de tratamento.

A dose inicial da lanreotida autogel, administrada por via subcutânea profunda, é de 90 mg, 1 vez/mês[39]. Após 3 meses, avalia-se a resposta clínica e hormonal (GH e IGF--I séricos). Com o controle da doença, a dose se manterá estável ou pode se tentar redução para 60 mg mensais. Se a doença permanecer em atividade, a dose mensal deverá ser aumentada para 120 mg (dose máxima)[39].

Na literatura, a real eficácia dos AS no controle dos níveis séricos de GH e de IGF-I ainda é um dado controverso, principalmente por causa da heterogeneidade observada no desenho dos diferentes estudos. Em metanálise recente incluindo 4.464 pacientes com acromegalia, o percentual de controle hormonal foi de 56 e 55% para GH e IGF-I, respectivamente[40]. Este estudo mostrou eficácia similar entre octreotida LAR e lanreotida autogel[40].

No entanto, em alguns estudos, muitos pacientes foram pré-selecionados para o uso dos AS. Assim, a eficácia do tratamento primário com AS em pacientes não selecionados pode ser menor. De fato, estudo clínico observou normalização da GH e IGF-I em 34 e 44% dos indivíduos, respectivamente[41]. Estudo posterior avaliando o tratamento primário com AS (octreotida ou lanreotida), devidamente titulados, observou normalização hormonal (GH √ 2,5 ug/L e normalização do IGF-I para idade) em apenas ~ 35% dos pacientes[42]. Neste estudo, após 5 anos de tratamento, alguns pacientes mantiveram a normalização hormonal e outros inicialmente não responsivos passaram a responder ao tratamento. Como tratamento primário eficaz, o AS deve prevenir crescimento do tumor e, preferencialmente, induzir redução tumoral. A expansão tumoral é rara em pacientes tratados com AS. A redução tumoral, que já pode ser observada após 3 meses de tratamento, é mais frequente em macroadenomas, embora possa ocorrer em microadenomas, sendo mais bem avaliada em pacientes em tratamento primário do que em tratamento secundário. O controle do volume tumoral é observado em quase todos os pacientes e um percentual significativo deles (50 a 70%) apresentam redução tumoral (> 20%)[43,44]. A terapia primária com AS pode ser recomendada para pacientes com macroadenomas quando a cura cirúrgica for pouco provável ou se a cirurgia for recusada ou contraindicada[7,18,19]. A redução tumoral proporcionada pelo AS favorece a sua indicação como um tratamento medicamentoso primário em macroadenomas.

De um modo geral, os AS são bem tolerados e têm se mostrado seguros para uso prolongado[40]. Os principais efeitos adversos são gastrointestinais (flatulência, fezes amolecidas, diarreia, constipação, náuseas, vômitos, desconforto abdominal), que acometem de um terço a metade dos pacientes. Geralmente, eles são leves e transitórios e surgem após a primeira administração. Depois, eles podem cessar ou recorrer nas proximidades das administrações subsequentes. Litíase biliar, em geral assintomática, detectada por ultrassonografia, desenvolve-se em cerca de 25% dos pacientes que recebem tratamento prolongado[7,40]. Ultrassonografia de vias biliares antes e após o início do tratamento pode ser realizada. Embora a litíase biliar assintomática prévia não contraindique o tratamento, a litíase biliar sintomática pode se desenvolver após a suspensão do tratamento com AS[45].

Os AS apresentam um efeito duplo sobre o metabolismo dos carboidratos, podendo aumentar ou diminuir a concentração sanguínea de glicose[46]. A elevação da glicemia pode ser ocasionada por efeito direto na função da célula beta pancreática, promovendo a inibição da secreção da insulina. Em contrapartida, os AS podem reduzir a glicemia por retardar a absorção de carboidratos, reduzir a depuração de insulina e inibir a secreção de glucagon e GH. O comportamento glicêmico durante a administração dos AS é resultado do equilíbrio entre estes efeitos, associado às características genéticas e metabólicas do paciente. Assim, com a administração crônica dos

AS, pode-se observar: diminuição da tolerância à glicose pós-prandial, desenvolvimento de estado de hiperglicemia (raro) e melhora ou piora do controle do DM. Hipoglicemia pode ser raramente observada[46].

Outros efeitos colaterais menos comuns são: reações leves e de curta duração no local da administração (dor, formigamento ou queimação, que podem estar associadas com rubor, inchaço e erupção cutânea), queda de cabelos transitória, bradicardia sinusal e deficiência de vitamina B12.

O uso dos AS no preparo pré-operatório do paciente visa à redução da massa tumoral e/ou à estabilização clínica e metabólica. Há relatos de melhora na morbidade cardiovascular (insuficiência cardíaca de alto débito), respiratória (apneia do sono) e no controle glicêmico, com maior facilidade na intubação e menor risco cirúrgico de comorbidades graves[47]. Três estudos clínicos[48-50] prospectivos controlados mostraram que o uso pré-operatório de AS por até 6 meses melhorou a eficácia cirúrgica em pacientes com macroadenomas. No entanto, os níveis hormonais em 12 semanas ainda podiam estar sob influência prévia de AS. Assim, o uso de AS no pré-operatório com a finalidade de melhorar a eficácia cirúrgica ainda não está bem embasado.

O emprego dos AS como tratamento primário de escolha vem sendo sugerido para casos como pacientes com tumores volumosos e/ou invasivos sem compressão visual ou neurológica, com baixa probabilidade de cura cirúrgica; pacientes com risco cirúrgico significativo, como cardiomiopatia grave, doença cerebrovascular e doença pulmonar obstrutiva crônica; e aqueles que recusam a abordagem cirúrgica.

Em casos com resposta parcial aos AS em dose máxima, pode-se tentar a associação com a cabergolina[34,51] ou com o antagonista do receptor do GH pegvisomanto[52]. Em pacientes com controle parcial com AS em dose máxima e níveis de GH/IGF-I pouco elevados, a associação com cabergolina pode determinar normalização dos níveis de IGF-I, ocorreu em 42 a 60% dos pacientes[34,51]. A associação com pegvisomanto, dose média semanal de 60 mg/semana (20 a 200 mg/semana, 1 a 2 injeções/semana), determinou melhora da qualidade de vida, normalização dos níveis de IGF-I em 95% dos casos e controle do volume tumoral[52]. No entanto, com a combinação, houve maior risco de elevação das transaminases em cerca de 27% das pessoas[52].

Em estudo clínico fase 3[53], a pasireotida LAR determinou normalização nos níveis de IGF-I em 35% dos pacientes, embora estivesse associado com hiperglicemia em 57% dos indivíduos[53].

Em pacientes com resposta parcial aos AS em monoterapia ou em combinação e níveis GH/IGF-I pouco elevados, o clomifeno pode ser associado buscando-se o controle hormonal[54].

Recentemente, eficácia e segurança da formulação de octreotida para administração oral (octreolina 40 a 80 mg/dia) foi avaliada em 151 pacientes com acromegalia. Normalização hormonal (GH < 2,5 ng/mL e IGF-I < 1,3 LSN) foi observada em 65% dos pacientes e tem sido testada em voluntários saudáveis[55].

Antagonista seletivo do receptor de GH

O pegvisomanto é um análogo mutado da molécula do GH obtido por engenharia genética, que difere do GH 22 kDa por alterações em dois sítios de ligação. Ele age como antagonista seletivo do receptor de GH (GHR) cuja peguilação reduz a imunogenicidade e aumenta a meia-vida biológica de menos de 15 minutos para mais de 70 horas, o que possibilita a administração diária única por via SC. Competindo favoravelmente com o GH endógeno pelo receptor, leva adicionalmente ao bloqueio da dimerização funcional do GHR, o que resulta em interrupção da transdução do sinal e consequente redução da síntese de IGF-I. Assim, o mecanismo de ação do pegvisomanto é completamente diferente dos demais tratamentos médicos disponíveis, não apresentando efeito no tumor hipofisário e, portanto, não inibindo o GH nem o crescimento tumoral. Desta forma, a sua eficácia não depende dos níveis séricos do GH nem das características do tumor, como tamanho, localização, presença de receptores e aspectos patológicos.

A dose inicial utilizada no tratamento com pegvisomanto é de 10 mg SC com ajustes de 5 mg a cada 4 a 6 semanas até dose máxima de 30 mg. Ajustes de dose apropriados devem ser feitos aumentando-se 5 mg/dia a fim de manter a concentração sérica de IGF-I dentro do intervalo normal ajustado para a idade, aliviando os sinais e sintomas da acromegalia.

Nos estudos clínicos iniciais, a normalização de IGF-I foi observada em até 97% dos pacientes que receberam até 40 mg/dia[56]. No entanto, estudo de vigilância internacional multicêntrico[57], avaliando 1.288 acromegálicos submetidos à terapêutica com PEG durante 5 anos, demonstrou controle de IGF-I em apenas 63% dos indivíduos, sendo baixa a ocorrência de crescimento tumoral[57]. Esta discrepância na eficácia provavelmente reflete o uso da medicação em pacientes fora de estudo clínico, nos quais os critérios de titulação da dose não são adequadamente seguidos. Estudo[52] mostra a eficácia da medicação quando administrada 1 ou 2 vezes/semana, principalmente quando o pegvisomanto é associado com o AS[52]. A farmacocinética da droga permite uma aplicação semanal, desde que utilizada a dose correta de 1 mg/kg. Este esquema de tratamento pode possibilitar melhor comodidade posológica e menor custo terapêutico[52]. Houve melhora do bem-estar geral e redução do edema de partes moles[52]. O tratamento com pegvisomanto também corrige as anormalidades no metabolismo glicídico.

O pegvisomanto é bem tolerado. Os efeitos colaterais potenciais mais preocupantes são a hepatotoxicidade, o aumento do volume tumoral e a deficiência de GH. No estudo de farmacovigilância[57], aumento de enzimas hepáticas superior a 3 vezes o nível normal superior foi observado em 2,5% do pacientes. Com base nestes dados, a fun-

ção hepática devem ser monitorada com testes mensais durante os primeiros 6 meses e depois a cada 6 meses, com a consideração da descontinuação do pegvisomanto se as transaminases se elevarem acima de 3 vezes o limite superior ao normal[57]. O crescimento do tumor pode ocorrer em 3 a 5% dos pacientes, mas não está claro se isto se deve à história natural tumor ou à diminuição do *feedback* negativo pelos baixos níveis de IGF-I[57]. Como o pegvisomanto não tem um efeito supressor sobre o tumor, deve-se realizar RM de hipófise aos 6 e 12 meses após o início do tratamento[57]. Na ausência de alterações no volume tumoral durante o primeiro ano, monitorar com RM anual. A preocupação do crescimento tumoral com pegvisomanto instigou o uso combinado do pegvisomanto e AS[52]. A deficiência de GH ocorre em doses excessivas. Outros efeitos observados são as reações no local da injeção, que foram relatadas por 2,2% dos pacientes e incluem desconforto, lipo-hipertrofia reversível ou lipoatrofia.

Estudos prévios têm evidenciado que a associação pegvisomanto (10 a 30 mg/dia) e cabergolina (0,5 a 3,5 mg/semana) aumentou o percentual de pacientes controlados[58,59].

O pegvisomanto tem indicação terapêutica aprovada no tratamento de pacientes que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou à radioterapia e nos quais um tratamento médico apropriado com AS não normalizou as concentrações de IGF-I, não foi tolerado ou ocasionou piora da tolerância à glicose.

Radioterapia

O objetivo do tratamento por irradiação é administrar uma dose tumoricida num volume-alvo, sem prejuízo dos tecidos envolventes, com o intuito de controlar a hipersecreção hormonal e os efeitos da massa tumoral. Radioterapia (RT) é indicada como tratamento adjuvante em pacientes que não atingem controle da doença após tratamento cirúrgico e nos quais o tratamento medicamentoso não está disponível, não é tolerado ou não é eficaz. Ela também deve ser considerada em tumores com comportamento agressivo. Portanto, geralmente ela é indicada como terceira linha entre as opções de tratamento disponíveis[7,18,60].

Há duas técnicas de RT externa: a radioterapia externa convencional (RTC) e a radioterapia conformacional tridimensional – estereotáxica (RTE). No fracionamento convencional, a dose diária de radiação recomendada é de 160 a 180 cGy, em 4 a 5 sessões semanais, ao longo de 5 a 6 semanas. A dose total situa-se entre 45 ea 50 Gy (4.500 a 5.000 cGy)[7,18,60].

A RTE inclui a RTE em dose única – radiocirurgia (RTE dose única) e a radioterapia estereotáxica fracionada (RTE fracionada). A escolha da aplicação da dose em única ou múltiplas frações depende do tamanho do tumor a ser irradiado e da distância entre a margem do tumor e as estruturas radiossensíveis, como quiasma e nervo óptico.

A RTE dose única está indicada no tratamento de tumores residuais ou recorrentes que se localizam no seio cavernoso, particularmente, ou a mais de 3 a 5 mm do quiasma óptico. O tumor muito perto do quiasma óptico confere um risco de lesão visual pela exposição do nervo à radiação de mais de 8 Gy. Nestes últimos casos, estaria indicada a RTE fracionada, que além de oferecer precisão e delimitação do volume-alvo pelo sistema de estereotaxia, pode ser administrada em dose fracionada[7,18,60].

O tratamento por irradiação proporciona prevenção no crescimento do volume tumoral em 90 a 95% dos casos[7,18,60].

Geralmente, a RTC inicia o controle da hipersecreção hormonal em 6 meses a 2 anos após o término das aplicações e leva à normalização dos níveis de IGF-I em 27, 53 e 56% após 3, 7 e 10 anos da radioterapia, respectivamente[7,18]. A nossa experiência com 89 pacientes mostra resultados mais modestos: normalização de GH e IGF-I em 38% em um tempo médio de 6 anos[61].

A RTC vem sendo suplantada pela RTE. No entanto, embora estudo isolado demonstre superioridade da RTE na normalização hormonal, a sumarização dos dados da literatura não confirmam superioridade terapêutica da RTE em termos de normalização de IGF-I[7,18,60]. A RTE fracionada determina o controle hormonal em 22% dos pacientes em 2 anos, 23% em 5 anos, 42 a 60% em 10 anos, 61% em 15 anos e 77% em 20 anos. Com a RTE dose única, observa-se controle bioquímico entre 48 e 53% em tempo de seguimento médio de 4 anos[7,18,60]. Uma vantagem da RT é a possibilidade de controle hormonal permanente, limitando, assim, a necessidade de tratamento medicamentoso por tempo indeterminado. No entanto, o efeito terapêutico total pode levar muitos anos, e um subgrupo de pacientes pode ter resposta limitada. Assim, o tratamento medicamentoso deve ser introduzido, enquanto se aguarda a resposta à radioterapia. No entanto, recomenda-se a retirada periódica da medicação durante 1 a 3 meses para reavaliação de GH e IGF-I. Em contrate com os dados de eficácia hormonal nos quais não se observa superioridade da RTE, o tempo para alcançar remissão pode ser menor com RTE e, consequentemente, o tempo de tratamento também.

As duas principais limitações da radioterapia são: retardo em alcançar controle hormonal, algumas vezes cerca de 20 anos, e a alta incidência de hipopituitarismo. A prevalência deste é em torno de 50% dos pacientes dentro de 5 a 10 anos, tende a aumentar com o tempo e parece ser similar entre RTC e RTE. Outros eventos adversos, como risco de doença cerebrovascular, lesão de nervos cranianos, tumores secundários, radionecrose e alterações cognitivas, têm sido descritos em pacientes submetidos à RT. A radionecrose é uma complicação rara da RTE *gamma knife*.

A suspensão do tratamento medicamentoso (AS, cabergolina) durante a RT para não comprometer a eficácia ainda é uma conduta controversa, pois os estudos não foram não randomizados e prospectivos.

Considerações finais

Nossa abordagem terapêutica na acromegalia inicia-se pela cirurgia hipofisária, geralmente pela via transesfenoidal, em pacientes com tumores passíveis de ressecção completa e naqueles com sintomatologia compressiva. Nos pacientes com tumores com baixa probabilidade de controle cirúrgico ou que apresentem comorbidades que aumentem o risco anestésico-operatório, indica-se tratamento medicamentoso inicial, com AS ou agonista dopaminérgico. Nos pacientes que alcançaram controle clínico-laboratorial adequado, o tratamento medicamentoso pode ser mantido ou indicada cirurgia, principalmente naqueles com controle das comorbidades ou com redução tumoral que torne a abordagem cirúrgica potencialmente curativa. Nos parcialmente responsivos à monoterapia, associa-se um segundo fármaco (AS ou agonista dopaminérgico) ou indica-se cirurgia citorredutora no sentido de otimizar a resposta clínica subsequente. O antagonista do receptor de GH (pegvisomanto) e os AS específicos ainda não estão disponíveis no Brasil. Desta forma, reserva-se a radioterapia para casos com resistências a todas as medidas anteriores ou nos casos em que a terapêutica medicamentosa não estiver disponível.

Referências bibliográficas

1. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest. 2009;119(11):3189-202.
2. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4769-75.
3. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008;159:89-95.
4. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:61-7.
5. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchialla P, Borraccino A, De Marinis L et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. Eur J Endocrinol. 2012;167:189-98.
6. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. Pituitary. 2013;16:294-302.
7. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A et al. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):3933-51.
8. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:257-66.
9. AL-Sharaim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? Acta Neuropathol. 2006;111:1-7.
10. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under recognized and under-diagnosed. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72:203-8.
11. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004;25:102-52.
12. Duarte FHG, Jallad RS, Amaro ACS, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Bronstein MD. The impact of sleep apnea treatment on carbohydrate metabolism in patients with acromegaly. Pituitary (New York). 2013;16:341-50.
13. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly – meta-analysis and systematic review. PLoS One. 2014;9:88787.
14. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. Eur J Endocrinol. 2010;163:21-8.
15. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:3141-8.
16. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4973-8.
17. Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Pettersen J et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(1):72-8.
18. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M et al. Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2011;55(2).
19. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(4):243-8.
20. Kim EH, Oh MC, Lee EJ, Kim SH. Predicting long-term remission by measuring immediate postoperative growth hormone levels and oral glucose tolerance test in acromegaly. Neurosurgery. 2012;70:1106-13; discussion 1113.
21. McLaughlin N, Laws ER, Oyesiku NM, Katznelson L, Kelly DF. Pituitary centers of excellence. Neurosurgery. 2012;71:916-24; discussion 924–926.
22. Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:2732-40.
23. Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA Jr. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:3190-8.
24. DeLellis RALR, Heitz PU, Eng C (eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Endocrine Organs. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC, 2004. p.9-47.
25. Nosé V, Ezzat S, Horvath E, Kovacs K, Laws ER, Lloyd R et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary pituitary tumors. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:640-6.
26. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery. 1997;40(2):225-36; discussion 236-7. Review.
27. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:85-92.
28. Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, Cescato VA, Bronstein MD. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(2):310-5.
29. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB, Cudlip S, Byrne JV, Fazal-Sanderson V et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68:970-5.
30. Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF, Sullivan SE. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications. Pituitary. 2013;16:459-64.
31. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1327-35.
32. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med. 2007;356(1):29-38.
33. Maione L, Garcia C, Bouchachi A, Kallel N, Maison P, Salenave S et al. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E1714-E1719.
34. Casarini AP, Pinto EM, Jallad RS, Giorgi RR, Giannella-Neto D, Bronstein MD. Dissociation between tumor shrinkage and hormonal response during somatostatin analog treatment in an acromegalic patient: preferential expression of somatostatin receptor subtype 3. J Endocrinol Invest. 2006;29(9):826-30.
35. Ezzat S, Kontogeorgos G, Redelmeier DA, Horvath E, Harris AG, Kovacs K. In vivo responsiveness of morphological variants of growth hormone-producing pituitary adenomas to octreotide. Eur J Endocrinol. 1995;133:686-90.
36. Theodoropoulou M, Zhang J, Laupheimer S, Paez-Pereda M, Erneux C, Florio T et al. Octreotide, a somatostatin analogue, mediates its antiproliferative action in pituitary tumor cells by altering phosphatidylinositol 3-kinase signaling and inducing Zac1 expression. Cancer Res. 2006;66:1576-82.
37. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly. TEM. 2014;24(5):238-46.
38. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6290-5.
39. Fleseriu M. Clinical efficacy and safety results for dose escalation of somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a literature review. Pituitary. 2011;14:184-93.
40. Carmichael JD, Bonert VS, Nuno M, Ly D, Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments- a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014
41. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJet al. SMS995B2401 Study Group. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66(6):859-68.

42. Colao A, Cappabianca P, Caron P, De Menis E, Farrall AJ, Gadelha MR et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2009;70:757:68.
43. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. PLoS ONE. 2012;7:e36411.
44. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly with octreotide-LAR: extensive experience in a Brazilian institution. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(2):168-75.
45. Paisley AN, Roberts ME, Trainer PJ. Withdrawal of somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly is associated with an increased risk of acute biliary problems. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66:723-6.
46. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(5):1500-8.
47. Friedel ME, Johnston DR, Singhal S, Al Khalili K, Farrell CJ, Evans JJ et al. Airway management and perioperative concerns in acromegaly patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary tumors. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;149:840-4.
48. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2984-90.
49. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, et al. Preoperative lanreotide treatmentin acromegalic patients with macroadenomas increases shorter postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. EurJ Endocrinol. 2010;162:661-6.
50. Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. Endocr J. 2010;57:1035-44.
51. Jallad RS, Bronstein MD. Optimizing medical therapy of acromegaly: beneficial effects of cabergoline in patients uncontrolled with long-acting release octreotide. Neuroendocrinology. 2009;90(1):82-92.
52. Neggers SJ, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ. Conversion of daily pegvisomant to weekly pegvisomant combined with long-acting somatostatin analogs, in controlled acromegaly patients. Pituitary. 2011;14:253-8.
53. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:791-9.
54. Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Clomiphene citrate for treatment of acromegaly not controlled by conventional therapies. J Clin Endocrinol Metab. 2015:jc20143913.
55. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, Mercado M, van der Lely AJ, Biermasz N et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a Multicenter Phase III Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1699-708.
56. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet. 2001;358:1754-9.
57. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1589-97.
58. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A et al. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1187-93.
59. Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Paniagua AE, Lucas T, Pavón I, Cabezas-Agrícola JM et al. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly. Pituitary. 2013;16:101-8.
60. Lee CC, Vance ML, Xu Z, Yen CP, Schlesinger D, Dodson B et al. Stereotactic radiosurgery for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1273-81.
61. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? Pituitary. 2007;10(1):53-9.

10 Doença de Cushing

Márcio Carlos Machado
Maria Candida B. Villares Fragoso

SUMÁRIO

Introdução

A síndrome de Cushing endógena é um estado clínico, resultante da secreção excessiva, crônica e inapropriada de cortisol. Caracteriza-se pela perda do mecanismo de retroalimentação normal do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e do ritmo circadiano da secreção do cortisol[1].

Apesar dos avanços de conhecimento nos últimos anos desde a primeira correlação clínico-patológica, a abordagem diagnóstica e terapêutica da doença de Cushing constituem grandes desafios na endocrinologia. Os aspectos que dificultam o diagnóstico são as manifestações clínico-laboratoriais observadas na síndrome de Cushing (SC) e em doenças mais prevalentes na prática clínica, como obesidade exógena, síndrome dos ovários policísticos e depressão. Outro aspecto importante a se considerar é que a SC pode se apresentar de forma leve, com alterações clínico-laboratoriais sutis, caracterizando hipercortisolismo subclínico. Além disso, a possibilidade de produção hormonal cíclica torna o diagnóstico e o diagnóstico diferencial da SC complexo e desafiador.

O diagnóstico da SC deve ser estabelecido precocemente, uma vez que esses pacientes apresentam maior morbimortalidade do que a população geral, sobretudo os que permanecem por mais tempo expostos ao hipercortisolismo[1,2-4]. O Quadro 1 resume as indicações para a investigação da SC.

As principais causas da mortalidade decorrentes do hipercortisolismo crônico são as doenças cardiovasculares (doença isquêmica do coração e doenças cerebrovasculares), diabete melito e infecções (em razão do estado de imunossupressão).

Classificação etiológica da síndrome de Cushing endógena

A SC pode ser classificada em relação à etiologia em dois grandes grupos, de acordo com as concentrações plasmáticas de ACTH em: SC ACTH-dependente e ACTH-independente, respectivamente[1] (Tabela 1).

Na SC ACTH-independente, o cortisol é produzido de maneira autônoma pelo tecido adrenocortical, com consequente supressão das concentrações de ACTH. Esse grupo representa cerca de 20% dos casos de SC. O hipercortisolismo neste grupo é decorrente das doenças primárias do córtex suprarrenal, como tumores benignos, tumores

Quadro 1. Indicações para investigação da síndrome de Cushing[14,18,174]

Características clínicas progressivas dos principais sinais e sintomas associados aos mais específicos: fragilidade capilar/equimoses espontâneas, pletora facial, fraqueza muscular proximal, estrias violáceas (especialmente > 1 cm diâmetro)
Características anormais para idade cronológica (osteoporose vertebral, hipertensão arterial, diabete melito)
Crianças com ganho de peso associada à redução ou à parada da velocidade de crescimento
Incidentalomas suprarrenais
Obs.: NÃO é recomendada a investigação de rotina em outros grupos de pacientes (diabete melito, obesidade e hirsutismo) sem sintomas/sinais específicos da síndrome de Cushing.

Tabela 1. Etiologias da síndrome de Cushing endógena[5,15,70,175]

	Prevalência
Síndrome de Cushing ACTH-dependente	80%
Doença de Cushing	70%
Secreção ectópica de ACTH	10%
Secreção ectópica de CRH	< 1%
Carcinoma de hipófise produtor de ACTH	Raro
Secreção ectópica de CRH/ACTH	Raro
Síndrome de Cushing ACTH-independente	20%
Adenoma suprarrenal produtor de cortisol	10%
Carcinoma suprarrenal produtor de cortisol	5%
Hiperplasia macronodular suprarrenal primária (PMAH)	< 2%
Doença suprarrenal nodular primária pigmentosa (PPNAD)	< 2%
Síndrome de McCune-Albright	Raro
Secreção ectópica de cortisol	Raro
Síndrome de hipersensibilidade ao cortisol	Raro

malignos, hiperplasia suprarrenal macronodular primária (PMAH) e micronodular pigmentosa primária (PPNAD). Raramente pode estar associado à síndrome de McCune-Albright e ao complexo de Carney. As doenças primárias da suprarrenal serão discutidas em capítulo específico[5].

Epidemiologia

A SC ACTH-dependente é responsável por mais de 80% dos casos nos indivíduos adultos, e mais de 70% são decorrentes da doença de Cushing, ou seja, um tumor hipofisário produtor de ACTH. Considerada uma doença rara, apresenta incidência anual estimada em 2 a 3 casos por 1.000.000 habitantes/ano com prevalência em torno de 40 casos por 1.000.000 habitantes[6], ocorrendo predominantemente no sexo feminino (3-8:1)[5,6]. Na maioria dos casos (90%), o tumor hipofisário é um microadenoma, ou seja, apresenta dimensões menores do que 10 mm em seu maior diâmetro. Os macroadenomas (≥ 10 mm) e os macroadenomas invasivos são menos comuns[7-9]. Pode acometer indivíduos em qualquer faixa etária, mas é mais prevalente na segunda e terceira décadas de vida[5,6]. Em crianças menores de 5 anos, as doenças suprarrenais primárias são responsáveis por 90% dos casos de SC e, a partir desta idade, a doença de Cushing é principal causa da síndrome[10].

Cerca de 10 a 15% dos casos de SC ACTH-dependente decorrem da secreção ectópica de ACTH por tumores extra-hipofisários (carcinoma pulmonar de pequenas células, tumores carcinoides de brônquios, de timo e de pâncreas, carcinoma medular da tireoide e feocromocitomas) e, algumas vezes, por tumores ocultos[11].

A SC ACTH-dependente por secreção ectópica de ACTH apresenta discreta predominância no sexo feminino, com maior incidência entre 40 e 60 anos. Raramente, os tumores extra-hipofisários também podem produzir ACTH e CRH ou somente CRH[12].

A doença de Cushing pode eventualmente fazer parte da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1), que é definida como a presença de tumor em pelo menos dois de três dos seguintes tecidos: paratireoide, sistema endócrino gastrointestinal e hipófise anterior[13].

Diagnóstico clínico do hipercortisolismo

O quadro clínico decorrente do hipercortisolismo abrange amplo espectro de sinais e sintomas. Esta variabilidade na apresentação clínica está diretamente relacionada ao tempo de exposição e à sensibilidade aos receptores de glicocorticoides.

O quadro clínico clássico da SC compreende ganho de peso, com acúmulo de gordura especialmente na região abdominal e truncal, pletora facial, acne, hirsutismo, fadiga, alterações menstruais, disfunção erétil, diminuição da libido, diminuição da velocidade de crescimento e ganho de peso nas crianças, depressão e outras queixas neuropsicológicas, como diminuição da concentração e da memória, irritabilidade e insônia. Além disso, são comuns morbidades associadas como hipertensão arterial, diabete melito, nefrolitíase, osteopenia ou osteoporose, hipopotassemia e infecções oportunistas. Entretanto, todos esses sinais, sintomas e morbidades não são específicos e podem estar presentes em outras situações clínicas mais prevalentes, como síndrome metabólica, diabete melito descompensado, síndrome dos ovários policísticos, obesidade grau III, depressão, entre outras.

Os sinais considerados mais específicos da SC são: pletora facial, fraqueza muscular proximal, estrias cutâneas largas e avermelhadas/violáceas (> 1 cm), pele atrófica e fragilidade capilar/equimoses espontâneas num paciente que apresenta ganho de peso ou redistribuição do peso[14]. Os pacientes portadores da síndrome da secreção ectópica de ACTH (SEA), particularmente aqueles com doenças malignas como o carcinoma pulmonar de pequenas células, podem apresentar quadro clínico atípico predominando o estado consumptivo (35%) e maior frequência de hipopotassemia (> 70%), hiperpigmentação, osteopenia/osteoporose e alterações metabólicas, como a intolerância à glicose. A Tabela 2 mostra a frequência dos sinais e sintomas da SC.

Tabela 2. Prevalência dos principais sintomas e sinais na síndrome de Cushing[1,14,72]

Sinais e sintomas	Prevalência
Ganho de peso ou obesidade/obesidade central	95%
Pletora facial	90%
Face em lua cheia	90%
Diminuição da libido/disfunção erétil	90%
Pele fina	85%
Irregularidade menstrual	80%
Diminuição do crescimento **	70-80%
Hipertensão arterial	75%
Hirsutismo	75%
Depressão/labilidade emocional/manifestações neuropsiquiátricas	70%
Dislipidemia	70%
Estrias violáceas	70-90%
Giba dorsal/preenchimento das fossas supraclaviculares	50-70%
Equimoses espontâneas	65%
Intolerância a glicose/diabete melito	60%
Fraqueza muscular proximal	60%
Osteopenia ou osteoporose/fratura vertebral	50%
Nefrolitíase	50%
Exoftalmo	45%
Poliúria	30%
Cefaleia	20-50%
Dor lombar	20-50%
Edema de membros inferiores	20-50%
Infecções recorrentes/fúngicas	20-50%
Hipopotassemia	10-70%
Acne	< 20%
Alopécia	< 20%
Hiperpigmentação	10%

Diagnóstico laboratorial

Testes de primeira linha

Após a suspeita clínica e a exclusão exaustiva de fonte exógena de glicocorticoide, o diagnóstico da SC apresenta duas etapas sequenciais. A primeira consiste de exames para a confirmação do hipercortisolismo, da perda de ritmo circadiano de secreção do cortisol e da autonomia da secreção do cortisol, não importando nesse momento a etiologia da SC. O diagnóstico da SC é estabelecido quando pelo menos dois métodos estão inequivocamente alterados (Figura 1). Na etapa subsequente, o diagnóstico diferencial da SC entre ACTH-dependente ou independente se faz necessário[15] e, posteriormente, o diagnóstico entre doença de Cushing e síndrome da secreção ectópica de ACTH (SEA).

Teste de supressão do cortisol sérico após dose baixa de dexametasona *overnight*

Este teste é um dos principais métodos para a investigação inicial, analisando a alteração na contrarregulação normal (*feedback*) do cortisol no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. O cortisol sérico deve ser coletado entre 8 e 9 horas após o paciente ter ingerido 1 mg de dexametasona via oral *overnight* (entre 23 h e 0 h). Concentrações séricas do cortisol acima de 1,8 µg/dL (50 nmol/L) apresentam sensibilidade de > 95% e especificidade de 80%[14] para diagnóstico de alteração do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (Tabela 3). O ponto de corte de 5 µg/dL pós-dexametasona tem sido utilizado por alguns autores para avaliação funcional dos incidentalomas suprarrenais e caracterização de hipercortisolismo subclínico[16,17].

Falsos-positivos podem ocorrer em situações de hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (estado de pseudo-Cushing, como depressão e alcoolismo); situações que aumentem a globulina transportadora de cortisol (CBG), como uso de estrogênios (até 50% de falsos-positivos; parar pelo menos 6 semanas para o teste), gestação e uso de mitotano; má absorção do medicamento; ou condições que aumentem o metabolismo da dexametasona por ativar a enzima CYP3A4 (fenitoína, fenobarbital, rifampina, carbamazepina, pioglitazona, topiramato, entre outras).

Falsos-negativos podem ocorrer em SC "leve" e uso de medicamentos que diminuam a ação da enzima CYP3A4 (fluoxetina, cimetidina, itraconazol, ritonavir, diltiazem, amiodarona, entre outras). Além disso, mesmo medicamentos tradicionalmente não valorizados para alterações no metabolismo da dexametasona, quando combinados (interação medicamentosa), podem causar tais alterações. Uma lista completa dos medicamentos pode ser encontrada no site http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm (Quadro 2).

A dexametasona sérica (1 mg *overnight* > 140 a 220 ng/mL) concomitante ao cortisol sérico pós-dexametasona pode ser mensurada para confirmar se as concentrações séricas da dexametasona estão adequadas para suprimir o cortisol e afastar possíveis fatores de interferência[14,18].

Alguns autores utilizam o teste da dexametasona com doses baixas (0,5 mg) fracionadas por 2 dias a cada 6 horas, com a finalidade de aumentar a especificidade do método em situações de hiperativação do eixo-hipotálamo-hipófise-suprarrenal, como depressão, alcoolismo ou mesmo diabete melito. Entretanto, além de ser mais trabalhoso e mais propenso a erros, não apresenta maior acurácia do que 1 mg *overnight*[14], e importante metanálise mostrou acurária discretamente menor[19]. Em crianças acima de 40 kg, devem ser utilizadas as mesmas doses do adulto, sendo que, nas crianças menores, a dose de dexametasona deve ser ajustada para 30 µg/kg/dia, dividida em 4 doses[20].

Cortisol salivar

A mensuração do cortisol salivar noturno (entre 23 e 0 h) é considerado um método importante na avalia-

Indivíduos com suspeita clínica de síndrome de Cushing

↓

Excluir sempre o uso exógeno de glicocorticoide
Checar todos os medicamentos, anticoncepcionais orais, utilizados para análise dos testes de primeira linha

↓

Solicitar métodos de triagem de primeira linha
- Cortisol após 1 mg de dexametasona *overnight*
- Cortisol salivar noturno (de 2 a 3 amostras)
- Cortisol urina de 24 h (de 2 a 3 amostras)

Exames normais
- Excluir síndrome de Cushing
- Considerar ciclicidade, seguimento reavaliação se necessário

Exames pouco alterados (somente 1 exame alterado)
- Síndrome de Cushing duvidosa
- **Considerar metodos adicionais de segunda linha**
  Cortisol sérico noturno
  Teste CRH-dexa
  Teste desmopressina

Exames alterados (pelo menos 2)
- Síndrome de Cushing confirmada
- Solicitar dosagem de **ACTH**

Figura 1. Fluxograma para o diagnóstico da síndrome de Cushing.

Tabela 3. Métodos laboratoriais para o diagnóstico da síndrome de Cushing

Método	Valor	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Testes de primeira linha			
Cortisol sérico após dose baixa de dexametasona (1 mg *overnight*)[14]	> 1,8 µg/dL	> 95	80
Cortisol sérico após dose baixa de dexametasona (0,5 mg a cada 6 h, por 2 dias, 8 doses, última dose 2 ou 6 h antes da coleta)[32]	> 1,8 µg/dL	92-100	92-100
Cortisol salivar noturno (µg/dL ou ng/dL ou mmol/L)[21]	> 2 vezes VSN	88-100	82-100
Cortisol urinário 24 h (µg/24 h)[32]	> 3-4 vezes VSN	90-98	45-95
Testes de segunda linha			
Cortisol sérico noturno/meia-noite (paciente acordado)[43]	> 7,5 µg/dL	96	100
Teste CRH ovino após supressão com dexametasona (cortisol sérico)[45]	> 1,4 µg/dL (15')	< 100	< 100
Teste do CRH humano (ACTH, pg/mL; cortisol, µg/dL)[51]	Pico > 54 pg/mL e > 12 µg/dL (basal)	91,3	98,2
Teste da desmopressina (ACTH, pg/mL; cortisol, µg/dL)[58]	Δ > 18 pg/mL e > 12 µg/dL (basal)	86,6-100	92,8

Δ (delta): valor do pico menos o valor basal; VSN: valor superior da normalidade.
* Metanálise mostrou igual ou menor acurácia em relação ao teste de supressão com 1 mg *overnight*[9].

ção diagnóstica da SC, devendo ser solicitado sempre que disponível, especialmente em laboratórios com metodologia estabelecida, com valores de corte estudados em diferentes populações (normais, obesidade/pseudo-Cushing e SC), tendo uma sensibilidade de 88 a 100% e especificidade de 82 a 100%[21] para adultos e de 100 e 95,2% para crianças, respectivamente[22]. Valor alterado deste exame reflete a perda do ritmo circadiano de secreção de cortisol, que é considerado um dos primeiros eventos a ocorrer na SC. Por isso, alguns autores advogam como primeiro método para rastreamento[21,23-26].

O cortisol salivar é um método de análise de cortisol livre, estando em equilíbrio dinâmico com o cortisol sérico, refletindo porcentagem do cortisol sérico total (65%) e do cortisol sérico livre (5%), não sendo influenciado pelo fluxo da saliva. Várias são as vantagens deste méto-

Quadro 2. Drogas que podem interferir no resultado do teste de supressão com dexametasona[14]

Drogas que aceleram o metabolismo da dexametasona (indução da CYP3A4) - falso-positivo
Carbamazepina
Etosuximida
Fenitoína
Fenobarbital
Pioglitazona
Primidona
Rifampicina
Rifapentina
Drogas que diminuem o metabolismo da dexametasona (inibição da CYP3A4) - falso-negativo
Amiodarona
Aprepitant/fosaprepitant
Cimetidina
Ciprofloxacino/norfloxacino
Diltiazem
Fluoxetina
Itraconazol/fluconazol
Ritonavir/indinavir/nelfinavir

do, como a facilidade de coleta, não ser invasivo e ter estabilidade da amostra em temperatura ambiente (1 semana ou algumas semanas, se refrigerado).

Recomenda-se a coleta de pelo menos duas amostras em dias consecutivos ou alternados, entre 23 h e 0 h, utilizando o coletor comercial (Salivette®)[27]. Os ensaios mais utilizados são: radioimunoensaio, ELISA, eletroquimioluminescência automatizada[27,28] e, mais recentemente, a cromatografia líquida/espectrometria de massa[18,29-31].

Diferentemente do cortisol sérico após baixa dose de dexametasona, ainda não existe um valor de corte que possa ser difusamente recomendado[32]. Assim, do mesmo modo que a interpretação do cortisol urinário de 24 horas, valores de cortisol salivar noturno 2 vezes acima do valor normal estabelecido pelo ensaio aumenta a especificidade e a acurácia diagnóstica do hipercortisolismo e a ausência de ritmo circadiano[33].

Como todo método, podem ocorrer falsos-negativos e, mais especialmente, falsos-positivos em indivíduos com alteração do ciclo sono-vigília, idosos, portadores de doenças psiquiátricas, diabete melito não controlado, doenças orais/gengivais (contaminação com sangue)[14,34] e resultados extremamente elevados em virtude da contaminação com corticosteroides em cremes cutâneos[24]. Além disso, é recomendado não fumar 24 horas antes da coleta, por conta do ácido glicirrízico (derivado do alcaçuz) que inibe a enzima salivar 11-β-hidroxiesteroide deidrogenase tipo 2 (inativa o cortisol), podendo também ser causa de falso-positivo.

Finalmente, tem-se estudado o cortisol salivar pela manhã após ingesta de dexametasona 1 mg *overnight*, em vez do tradicional cortisol sérico[34-36]. Pela facilidade, praticidade e por não ser método invasivo de coleta, pode ser uma alternativa para o rastreamento inicial, já contemplando dois métodos (cortisol salivar noturno na noite prévia e subsequente cortisol salivar após supressão de dexametasona).

Cortisol urinário de 24 horas

Assim como o teste de supressão de cortisol sérico após dose baixa de dexametasona, o teste do cortisol urinário de 24 horas é um método diagnóstico tradicional muito utilizado para diagnóstico de hipercortisolismo. A cortisolúria de 24 horas reflete a produção diária integrada de cortisol, devendo ser solicitado de 2 a 3 amostras, (consecutivas ou alternadas) para excluir falso-negativo, em virtude da variação na secreção de cortisol, e sempre com creatinúria de 24 horas para confirmar a adequação da amostra. Um estudo mostrou pelo menos uma amostra normal entre 4 amostras em 11% dos pacientes com hipercortisolismo[14] e estudo recente mostrou coeficiente de variação de 52% nas concentrações de cortisol urinário em 4 amostras dos mesmos pacientes[37]. Falsos-positivos podem ocorrer em situações de estado de pseudo-Cushing, como depressão, alcoolismo, obesidade, gestação, poliúria (p. ex., pacientes com diabete insípido), pela interferência de medicamentos (carbamazepina, fenofibrato, digoxina, alguns corticosteroides sintéticos) ou drogas que inibam a enzima 11-β-HSD2 (licorice, carbenoxolona). Entretanto, nestes casos, as concentrações do cortisol estão somente um pouco acima do limite superior, normalmente < 1,5 a 2 vezes. Falsos-negativos podem ocorrer em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina < 60 mL/min), sobretudo em decorrência de coleta inadequada de urina[14]. Além disso, amostras normais ou pouco elevadas também ocorrem na síndrome de Cushing leve, incidentalomas suprarrenais, SC cíclica e macrodenomas secretores de ACTH. Por isso, atualmente, dos três métodos de primeira linha, o cortisol urinário tem sido menos valorizado do que anteriormente[33,38]. Apesar disso, continua sendo um método importante, complementar aos outros métodos diagnósticos, mas especialmente valorizado e mais específico quando > 3 a 4 vezes o limite superior do método. Nas crianças acima de 45 kg, podem ser utilizado os mesmos valores de normalidade dos adultos, com sensibilidade em torno de 89%[39,40].

Normalmente, mensura-se o cortisol urinário livre (UFC) que não sofre interferência de condições que aumentem a CBG. Várias são as metodologias utilizadas para a mensuração do UFC, normalmente imunoensaios com limites superiores em torno de 90 a 120 µg/24 horas. Recentemente e em semelhança a outros esteroides, estão sendo cada vez mais utilizadas metodologias mais específicas, como a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e a espectrometria de massa, que costumam ter limites superiores em torno de 40 a 60 µg/24 horas. Um

estudo mostrou diferença no valor do UFC em relação ao sexo, sendo ligeiramente maior nas mulheres[41], embora outro estudo tenha encontrado o contrário[42] (Tabela 3).

Testes adicionais ou de segunda linha

São indicados quando persiste dúvida diagnóstica após a realização dos testes de primeira linha. Isto acontece particularmente nos casos de SC leve nos quais a complementariedade e a concordância de diversos métodos confirmam o diagnóstico do hipercortisolismo[19] ou na suspeita de ciclicidade da produção hormonal.

Cortisol sérico noturno

Embora seja um método mais antigo e tenha o mesmo racional do exame de cortisol salivar noturno, é considerado um exame de segunda linha, pois exige a internação do paciente (coletar depois de 48 horas) para a coleta entre 23 h e 0 h. Uma alternativa com o mesmo objetivo era a análise do cortisol sérico às 16 h. Entretanto, existe grande sobreposição dos valores de cortisol entre pacientes com ou sem a SC impossibilitando uma interpretação, não sendo mais indicado atualmente a coleta neste horário. Vários estudos analisaram este método, mas com diferentes grupos-controle, método de coleta diferente (paciente dormindo ou acordado) e com diferentes valores de corte. Contudo, o valor de corte mais utilizado na literatura é procedente de um estudo de 1998 que utilizou o valor de cortisol > 7,5 µg/dL sugestivo de SC (paciente em repouso, mas acordado) com sensibilidade de 96% e especificidade de 100%[43]. Estudo anterior procedia a coleta com o paciente dormindo (com acesso venoso previamente instalado), encontrando um valor de cortisol > 1,8 µg/dL sugestivo de SC com sensibilidade de 100%[44]. Entretanto, pelo fato de a coleta nem sempre ser fácil no paciente dormindo e o valor de corte ser muito baixo, outros estudos não reproduziram esse dado e confirmaram o valor de > 7,5 µg/dL como de maior especificidade (Tabela 3).

Teste de estímulo com CRH ovino após supressão com dexametasona

Também conhecido como teste de Yanovski, foi publicado em 1993[45]. Ainda é considerado por alguns autores como o melhor método para o diagnóstico entre a SC e estado de pseudo-Cushing. É realizado com a supressão de dexametasona 0,5 mg por 2 dias (8 doses), sendo a última dose às 6 h. Duas horas após, infunde-se 1 µg/kg ou 100 µg IV de CRH (hormônio liberador do ACTH) ovino. É considerado positivo ou alterado sugestivo da SC o valor de cortisol sérico > 1,4 µg/dL (valor absoluto) no tempo 15 minutos. Na publicação original, este método teve acurácia de 100%, resultado excepcional, mas não reproduzido a altura por outros autores[46-49]. Além disso, em razão do elevado custo e da indisponibilidade do CRH ovino no nosso meio, e até mesmo em outros países, limita-se o uso deste método atualmente (Tabela 3).

Teste do CRH humano

Tradicionalmente utilizado para o diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente[50], foi estudado em um trabalho de 2009 com o objetivo de diferenciar a SC das condições de pseudo-Cushing[51]. A partir da análise estatística para obter a máxima acurácia, foi encontrado o melhor critério: valor de cortisol sérico > 12 µg/dL no tempo basal (valor absoluto; média do tempo -15 e 0) e pico ACTH > 54 pg/mL (valor absoluto) após infusão de CRH humano 100 µg IV, com sensibilidade de 91,3% e especificidade de 98,2%, melhor do que os métodos de primeira linha avaliados e cortisol sérico noturno. Entretanto, assim como com o CRH ovino, pelo elevado custo e pela indisponibilidade do produto no nosso meio, limita-se o uso deste método atualmente (Tabela 3).

Teste da desmopressina

Tem sido utilizado no contexto do diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente desde 1993[52]. Além disso, também tem sido estudado com o objetivo de diferenciar a SC das condições de pseudo-Cushing[53]. Entretanto, até o ano 2000, o teste da desmopressina (10 µg IV) não apresentava importante acurácia para esta finalidade, por causa da frequente resposta (> 50%) em indivíduos normais[54] e pelo uso de critério de resposta utilizando aumentos percentuais de ACTH e cortisol. Em 2007, um estudo mostrou igual acurácia do teste de Yanovski com o teste da desmopressina utilizando o critério de ACTH Δ > 27 pg/mL (84 *vs.* 85%, respectivamente)[55]. Em semelhança ao teste do CRH humano reportado neste trabalho, o mesmo grupo publicou, em 2010, uma nova reavaliação do teste da desmopressina após intensa análise estatística, encontrando um novo critério de resposta: cortisol sérico > 12 µg/dL no tempo basal (média entre -15 e 0) e aumento de ACTH Δ > 18 pg/mL (ACTH: pico encontrado até o tempo 30 menos o valor basal, tempo 0). Utilizando este critério, encontrou sensibilidade de 86,6 a 100% e especificidade de 92,8%, maior que o critério anterior de Δ > 27 pg/mL e bem melhor do que novamente os valores percentuais de aumento de ACTH e cortisol. Importante ressaltar que este trabalho deu ênfase ao diagnóstico da SC leve *vs.* pseudo-Cushing e comparou o teste com os métodos de primeira linha e cortisol sérico noturno (tendo sido melhor que todos), o que valorizou ainda mais os resultados[56]. Finalmente, em 2011, foi comparado o teste do CRH humano com o teste da desmopressina utilizando os novos critérios e verificou-se idêntico e excelente desempenho (sensibilidade de 96,6% e especificidade de 100% de ambos os testes)[57], sendo, mais uma vez, melhores do que os métodos de primeira linha e cortisol sérico noturno. Assim, em virtude da maior disponibilidade no nosso meio e do menor custo da desmopressina, este método parece ser bom para o diagnóstico diferencial entre a SC ACTH-dependente e as condições de pseudo-Cushing, devendo ser mais estudado com número maior de indivíduos (Tabela 3).

Situações especiais

Gestação

Embora o diagnóstico da SC seja raro concomitante à gestação (adenoma de suprarrenal é a etiologia mais comum, 46%)[58], há especiais dificuldades nesta condição que, por vezes, é uma das causas de pseudo-Cushing[59]. Em relação aos métodos de primeira linha, comumente existe falso-positivo no teste de supressão de cortisol sérico com dose baixa de dexametasona em razão do aumento da CBG secundário ao aumento estrogênico e também pela atenuação da supressão do eixo na gestação[60]. Em relação ao UFC, embora não seja influenciado pelo aumento da CBG, existe um verdadeiro aumento nas concentrações do cortisol urinário no 2º e 3º trimestres, podendo chegar até 3 vezes o limite superior do método. Assim, somente concentrações > 3 a 4 vezes podem sem úteis para o diagnóstico. Normalmente, o ritmo circadiano de secreção de cortisol é mantido na gestação, sendo este, então, teoricamente, o melhor método diagnóstico. Entretanto, não há estudos específicos para definir o valor de corte do cortisol sérico noturno na gestação, e somente dois estudos com cortisol salivar noturno continham um grupo pequeno de 20 e 18 gestantes[61,62]. Estudos são necessários para validar esse método nas gestantes. Também não há dados específicos sobre o uso do CRH ou desmopressina nessa população.

Epilepsia

Neste subgrupo de indivíduos, os melhores métodos são o cortisol salivar/sérico noturno e o UFC. Deve ser evitado o teste de supressão de cortisol com dose baixa de dexametasona por causa da interferência desta com o metabolismo dos medicamentos comumente utilizados: fenitoína, febobarbital, carbamazepina, entre outros, além da interação medicamentosa entre eles. Além disso, metabólicos da carbamazepina podem causar falso-positivo no UFC analisado por HPLC. Um modo para tentar valorizar o método é a concomitante à dosagem da dexametasona sérica, que deve ser > 140 a 220 ng/dL após ingesta de 1 mg *overnight*[14,18].

Insuficiência renal

Tradicionalmente, não deve ser utilizado o cortisol urinário (24 horas), dada a diminuição da excreção com a redução do *clearance* de creatinina < 60 mL/minuto. Neste subgrupo de pacientes, deve ser utilizado o cortisol salivar ou sérico noturno, visto que não foi demonstrada alteração no ritmo circadiano[63], embora não existam estudos específicos. Pode também ser utilizado o teste de supressão de cortisol sérico após dose baixa de dexametasona com o mesmo valor de corte de > 1,8 μg/dL. Entretanto, com a redução mais intensa do *clearance* de creatinina, existe diminuição da excreção da dexametasona, podendo causar falso-negativo.

Síndrome de Cushing cíclica

A avaliação da SC cíclica constitui um grande desafio diagnóstico e terapêutico. Muito disso se deve à pouca frequência desta situação (em torno de 15%)[64], definição da ciclicidade, mas sobretudo a grande variabilidade da duração e do intervalo entre os ciclos, que podem variar de dias a anos[64,65]. Importante ressaltar que a investigação diagnóstica e etiológica deve somente ser realizada na vigência de hipercortisolismo ativo para evitar confusão diagnóstica e, portanto, terapêutica. Por causa dessa variabilidade, é necessário um número maior de amostras de cortisol (UFC ou salivar noturno) para a caracterização do ciclo, sendo o cortisol salivar noturno, desta maneira, mais prático[66]. O teste de supressão do cortisol sérico com dose baixa de dexametasona não é o melhor método, pode causar falso-negativo quando realizado no período entre os ciclos. Recentemente, foi avaliada a utilidade do cortisol capilar (cabelo) com o objetivo de fazer a caracterização temporal da secreção do cortisol na SC cíclica[67].

Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente

Após a confirmação laboratorial da SC endógena, inicia-se a segunda etapa do diagnóstico, ou seja, o diagnóstico da SC ACTH-dependente (ACTH > 15 pg/mL: doença de Cushing *vs.* SEA) ou ACTH-independente (ACTH < 5 pg/mL: adenoma, carcinomas ou hiperplasia de suprarrenal). Por conta da variação na secreção do ACTH, recomendam-se, pelo menos, duas amostras para confirmação[15].

Ressalta-se aqui que a doença de Cushing representa 86 a 93% dos casos de SC ACTH-dependente[68-70]. Em razão da alta probabilidade pré-teste do diagnóstico da doença de Cushing (90% nas mulheres e 70% nos homens), os métodos diagnósticos precisam ter elevada acurária (> 80-90%).

Muitos métodos são utilizados para este propósito, mas uma tríade de exames são os mais importantes em um primeiro momento: ressonância magnética (RM) da hipófise, teste do CRH e teste da supressão do cortisol sérico após dose alta de dexametasona. Se estes três métodos não forem conclusivos ou concordantes, o teste padrão-ouro continua sendo o cateterismo bilateral e simultâneo de seios petrosos inferiores sob estímulo de um secretagogo do ACTH (CRH ou desmopressina)[15,51,71-74] (Figura 2).

Testes dinâmicos funcionais

Teste CRH

O teste do CRH é o melhor teste dinâmico não invasivo para diferenciar a doença de Cushing da SEA. Identificado na década de 1980[75] tem sido extensamente estudado nesse contexto. A maioria dos casos de doença de Cushing responde significativamente ao CRH (86 a 93%)[1];

já na SEA ocorre resposta em 5,5 a 8,2%[68]. O teste é realizado com CRH ovino ou humano, sendo o primeiro peptídeo mais estudado, com estímulo mais potente e prolongado. Mais comumente, é definido como resposta um incremento em relação ao basal (pico *vs.* basal) de > 20% de cortisol e > 35% de ACTH com CRH ovino[76] e > 14% de cortisol e > 105% de ACTH com CRH humano[50,51]. Com o CRH humano, o trabalho de padronização dos valores de corte encontrou sensibilidade de 70 e 85% do ACTH e cortisol, respectivamente, e especificidade de 100%[50]. É realizado com a infusão de 1 μg/kg ou 100 μg de CRH ovino ou humano IV, sem supressão de dexametasona prévia. O racional para o teste é a "superexpressão" do receptor do CRH do subtipo 1 (CRHR1) no tumor corticotrófico em relação à hipófise normal e em relação a tumores causadores da SEA[77]. Como já comentado, por causa do elevado custo e da indisponibilidade do CRH no nosso meio, limita-se o uso deste método rotineiramente (Tabela 4).

Teste da desmopressina

Tem sido utilizado no diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente desde 1993[52]. Subsequentemente, vá-

Síndrome de Cushing endógena confirmada
Solicitar ACTH plasmático (2 amostras)

ACTH < 5 pg/mL
- SC ACTH-independente

ACTH > 5 e < 15 pg/mL
- Repetir ACTH
- Considerar teste CRH

ACTH > 15 pg/mL
- SC ACTH-dependente

TC de abdome ou eventualmente RM
- Adenoma
- Carcinoma
- PMAH
- PPNAD
- **Raramente MEN1, MAS**

- RM de hipófise com gadolínio
  - Nódulo > 6 mm
  - Desvio de haste hipofisaria
  - Alterações de contorno, invasibilidade
  - Alterações em T2
- Teste do CRH (positivo)
- Supressão com altas doses de dexa (supressão do cortisol acima de 80% em relação ao basal)

RM e/ou teste dinâmicos negativos ou duvidosos

Cateterismo bilateral e simultâneo de seios petrosos inferiores sob estímulo de secretagogo de ACTH

Ausência de gradiente do ACTH centro periferia no basal e pós-estímulo

Presença de gradiente do ACTH centro periferia no basal e/ou pós-estímulo

Doença de Cushing
Confirmada

Síndrome de secreção ectópica de ACTH

Exames de imagem convencionais: USG, CT, RM (cervical, tórax e abdomen)
Exames de imagem funcionais: OctreoScan™/PETCT-FDG, Ga_{68}

Tumor ectópico produtor de ACTH identificado ou oculto

Figura 2. Fluxograma para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente.

PMAH: hiperplasia macronodular suprarrenal primária; PPNAD: hiperplasia pigmentosa primária; MEN1: neoplasia endócrina tipo 1; MAS: síndrome de McCune-Albright; RM: ressonância magnética; US: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada.

rios estudos mostraram resposta na maioria dos pacientes com doença de Cushing (~80%)[1], mas também em pacientes com SEA, variando de 27 a 38%[1,69]. O mecanismo é a ação da desmopressina nos receptores da vasopressina AVPR1B (V3 ou V1b)[78,79] e AVPR2 (V2)[78] "superexpressos" nos tumores corticotróficos em relação à hipófise normal e também em tumores que produzem a SEA[79,80]. O teste é realizado do mesmo modo que no diagnóstico diferencial entre SC e pseudo-Cushing (10 µg IV) e o critério utilizado é o mesmo do CRH ovino: incremento de > 20% de cortisol em relação ao basal (pico *vs.* basal) e de > 35% de ACTH[76]. Assim, em razão da frequente resposta nos pacientes com SEA, o teste da desmopressina tem baixa acurácia no diagnóstico diferencial entre doença de Cushing e SEA e não deve ser realizado de forma rotineira, devendo ser reservado para o diagnóstico diferencial entre a SC e pseudo-Cushing ou durante o cateterismo de seios petrosos inferiores (Tabela 4).

Teste da supressão do cortisol sérico após dose alta de dexametasona

Da tríade inicial, é o método mais disponível e de menor custo. Entretanto, é o método mais questionado na literatura, em virtude da limitada acurácia para diferenciar a doença de Cushing da SEA[15]. O racional deste método é a capacidade de *feedback* negativo de doses mais elevadas de corticosteroides nos pacientes com tumores corticotróficos, diminuindo a secreção de ACTH e cortisol. Contudo, 25 a 30% dos pacientes com SEA[69] podem apresentar o mesmo resultado. É um método antigo (> 50 anos) e idealizado para a coleta de metabólito de cortisol na urina de 24 horas (17-OHCS)[81]. Atualmente, é realizado com a dosagem de cortisol sérico entre 8 e 9 horas da manhã antes e após ingesta de dose elevada de dexametasona, considerado positivo (sugestivo de doença de Cushing) se redução > 50% em relação ao valor basal. Basicamente, pode ser realizado de dois modos: dexametasona 2 mg a cada 6 horas por 2 dias (8 doses, método clássico) ou 8 mg dose única *overnight*. A sensibilidade e a especificidade desse método variam bastante nos estudos por conta dos diferentes protocolos de administração da dexametasona e diferentes tipos de cortisol analisados (urinário e sérico). Importante revisão mostrou sensibilidade de 65 a 100% e especificidade de 60 a 100%[1] e, em geral, admite-se melhor acurácia do método clássico em relação ao *overnight*[1] (Tabela 4).

Na tentativa de aumentar a especificidade do método, tem sido proposto um critério mais rigoroso de > 80% para a supressão do cortisol ser sugestiva de doença de Cushing[82]. Utilizando esse critério e com 8 mg *overnight*, um trabalho mostrou 100% de especificidade num grupo pequeno (n=7) de pacientes com SEA, sendo que 28,6% deles suprimiram o cortisol em > 50%. Entretanto, nesse mesmo estudo, somente 56% dos 39 pacientes com doença de Cushing suprimiram > 80%, conferindo no total

Tabela 4. Métodos para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente

Método	Valor	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Principais métodos utilizados na prática clínica				
RM de hipófise convencional (*spin echo*)	-	50-60	-	-
Teste do CRH ovino (incremento %)[1,178]	ACTH > 35% e Fs > 20%	86-93	92-94	-
Teste do CRH humano (incremento %)[50]	ACTH > 105% e Fs > 14%	70 e 85	100	-
Supressão do cortisol sérico após dose alta de dexametasona (8 mg *overnight*)[1]	> 50%	65-100	65-100	-
Supressão do cortisol sérico após dose alta de dexametasona (2 mg, a cada 6 h, 2 dias, 8 doses)[1]	> 50%	65-100	65-100	-
Supressão do cortisol sérico após dose alta de dexametasona (8 mg *overnight*)[177]	> 80%	56	100	63
Cateterismo bilateral e simultâneo de seios petrosos inferiores (gradiente centro/periferia de ACTH)[58,79]	Basal ≥ 2 e/ou pico ≥ 3	90-95	~100	90-94
Outros métodos	Obervação			
Teste da desmopressina (incremento de ACTH > 35% e Fs > 20%)	Baixa acurácia, não deve ser utilizado de modo rotineiro			
K (hipopotassemia)	70% SEA *vs.* 10% doença de Cushing			
ACTH plasmático (concentrações > 400-500 pg/mL)	Valores muito elevados são sugestivos de SEA			
Marcadores tumorais (calcitonina, gastrina, cromogranina, beta-hCG, alfafetoproteína, CEA, CA 19-9, entre outros)	Podem estar presentes (sangue e/ou tecido tumoral) em até 70% dos casos de SEA			
POMC e/ou precursores ACTH	Não disponível; não orienta diagnóstico etiológico da SEA			

Fs: cortisol sérico; SEA: secreção ectópica de ACTH.

uma acurácia de somente de 63%. Outro estudo, sem casos de SEA, mostrou sensibilidade de 62% utilizando o valor de corte de > 80% no teste com 8 mg *overnight*[82].

Por último, tem-se tentado combinar as respostas do teste do CRH e da supressão com dose alta de dexametasona com objetivo de aumentar a especificidade para o diagnóstico da doença de Cushing. Mesmo assim, a combinação dos métodos, mesmo utilizando valores de corte mais apropriados, não garante acurácia suficiente para excluir a necessidade do cateterismo dos seios petrosos em muitos casos.

Exames de imagem radiológica

A RM de hipófise com contraste gadolíneo, é geralmente um dos primeiros exames a ser solicitado, uma vez que a doença de Cushing é a causa mais prevalente da SC ACTH-dependente.

A doença de Cushing é causada majoritariamente (80 a 90%) por tumores hipofisários com diâmetro menor[83] que 10 mm (microadenomas)[7-9]. A sensibilidade da RM de hipófise convencional para detecção de microadenoma hipofisário produtor de ACTH é de 50 a 60%[84]. Além disso, a limitação do método de imagem pode estar relacionada a tumores isocaptantes ao contraste, presença de artefatos (p. ex., hipossinal do parênquima hipofisário adjacente à inserção de septo ósseo do seio esfenoidal no assoalho da sela túrcica), entre outros. Por outro lado, naqueles casos mostrando processo expansivo hipofisário ≥ 10 mm (macroadenomas), o diagnóstico da doença de Cushing é mais facilmente confirmado, não necessitando de outros métodos diagnósticos para indicação de abordagem cirúrgica.

Para tumores maiores ou iguais a 6 mm no maior diâmetro, a indicação cirúrgica tem sido também indicada[15,51,71]. Outras alterações identificadas na RM além do diâmetro tumoral nos microadenomas são pouco mencionadas na literatura, como: desvios da haste hipofisária decorrente de efeito de massa lateral ou superior, infra e/ou supradesnivelamento do assoalho selar e contorno superior do parênquima hipofisário, respectivamente, alterações de sinal da sequência ponderada em T2 (p. ex., pequenas degenerações císticas intratumorais) e invasão de seios cavernosos (microadenomas invasores). Ainda não está estabelecido se um paciente com dinâmica sugestiva (testes concordantes) de doença de Cushing que apresenta uma imagem central pouco menor que < 6 mm, mas com achados secundários na RM, necessitaria ou não do cateterismo de seios petrosos para identificar a produção central de ACTH.

Na tentativa de aumentar a acurácia da RM de hipófise, outras técnicas têm sido utilizadas com melhora diagnóstica, como a SPGR (*Spoiled Gradient Recalled Acquisition*), que aumenta a sensibilidade por fazer cortes mais finos (1 mm), imagem mais focada na sela túrcica com melhor definição de partes moles[84,85], embora aumente a incidência de artefatos; e também a RM em aparelhos de 3 Teslas[86,87]. Entretanto, mais estudos e maior disponibilidade desses métodos são necessários para confirmar tal vantagem.

Cateterismo bilateral e simultâneo de seios petrosos inferiores

Continua sendo o método padrão-ouro com acurácia em torno de 90 a 98%[58,79,88]. Está indicado naqueles casos em que a tríade de exames iniciais não é conclusiva ou concordante[15,51,71-74] (Figura 2).

Podem ocorrer falsos-negativos (5 a 10%) por causa de dificuldades técnicas, variações anatômicas (p. ex., seios plexiformes), secretagogo inapropriado (não responsivo) ou uso de drogas moduladoras da secreção de ACTH, tendo um estudo encontrado falsos-negativos somente nos casos com pico de ACTH < 400 pg/mL[88]. Felizmente, falsos-positivos são raros e podem ocorrer em casos de SEA em eucortisolismo (nadir de secreção na SC cíclica ou em uso de medicamentos para Cushing) ou na rara secreção ectópica de CRH[89]. Assim, deve ser realizado na vigência de supressão do CRH/ACTH endógeno, ou seja, em hipercortisolismo. Para isso, é necessária a coleta de cortisol urinário e/ou salivar noturno na véspera do exame ou em dias muito próximos para validar o procedimento. Por se tratar de um procedimento invasivo, não isento de risco, deve ser realizado em centros de referência. Normalmente infunde-se 5.000 UI de heparina IV após o início das punções[79]. Felizmente, a taxa de complicações sérias (lesão vascular encefálica, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, hemorragia subaracnoide, paralisia de par craniano, entre outras) é muito baixa ou ausente em várias casuísticas[90]. As complicações mais comuns são hematomas no local de venopunção em 3 a 4%[91].

É realizado sob estímulo do CRH ovino[88], humano ou com a desmopressina[79,92] nas mesmas doses que nos testes dinâmicos. Gradiente centro-periferia positivo de ACTH (gradiente central) sugestivo de doença de Cushing é definido com ≥ 2 vezes no tempo basal (0) e/ou ≥ 3 vezes no pico, normalmente em tempos precoces (3 a 5 minutos; são coletadas amostras nos tempos 0, 3, 5 e 10 minutos). Lateralização é definida com gradiente interseios petrosos ≥ 1,4 vezes. Em geral, a lateralização é confirmada cirurgicamente em torno de 60 a 80% dos casos[1,93].

Além disso, é importante ressaltar que, em virtude da alta probabilidade pré-teste do diagnóstico da doença de Cushing, mesmo naqueles casos com ausência de gradientre central de ACTH, é importante verificar se não se trata de um resultado falso-negativo. Vários aspectos devem ser observados durante o procedimento para garantir que tenha ocorrido uma coleta fidedigna e confiável: sucesso na cateterização verificado por meio da visualização do seios intercavernosos e seio petroso contralateral após infusão de constraste; verificação de anomalias ou assimetrias de drenagem dos seios petrosos[74,89]; processamento adequado das amostras (tubos de coleta de plástico com EDTA mantidos refrigerados antes e colocados em banho de gelo logo após coleta).

Por último, estudos recentes verificaram a utilidade da dosagem da prolactina no cateterismo com o objetivo principal de corrigir possíveis gradientes falsos-negativos[17,74,94]. É realizado inicialmente por meio do cálculo do gradiente centro-periferia de prolactina ipsilateral ao maior gradiente de ACTH (tempo basal) e deve ser maior > 1,8 vezes. Se for < 1,8 vezes, constata-se uma coleta não fidedigna do seio petroso inferior. Em seguida, é realizada uma relação normatizada entre os gradientes de ACTH e prolactina ipsilateral quanto maior o valor (> 0,8 ou > 1,3) mais sugestivo de doença de Cushing[17,83]. Adicionalmente, estudo recente mostrou utilidade da prolactina para auxiliar na localização tumoral por meio de normatização dos gradientes interseios petrosos do ACTH e prolactina[95]. Entretanto, ao contrário do objetivo principal da prolactina no cateterismo, o papel da prolactina para a localização tumoral ainda é muito incipiente e mais estudos são necessários para confirmar tal utilidade.

Diagnóstico da síndrome da secreção ectópica de ACTH

O diagnóstico da SEA pode ser confirmado pela identificação da fonte produtora de ACTH com a documentação cirúrgica da lesão e imuno-histoquímica positiva para ACTH e/ou remissão clínica e laboratorial da SC após exérese de lesão suspeita e/ou ausência de gradiente centro-periferia de ACTH no cateterismo de seios petrosos inferiores (excluindo causas de falsos-negativos). Ou seja, a fonte produtora pode ser prontamente reconhecida em exames de imagem, ser reconhecida na evolução do quadro com repetição de exames e tratamentos ou permanecer oculta (8 a 27%)[68,69,96,97], diagnosticada somente pela ausência de gradiente central no cateterismo. As causas mais frequentes são intratorácicas (83%)[97], sendo os tumores carcinoides brônquicos/pulmonares atualmente as etiologias mais comuns[68,69,96]. Assim, apesar da investigação sugerida inicialmente neste texto, é comum a realização de imagem tóracica e abdominal (tomografia computadorizada [TC] ou RM) concomitante, pois uma lesão francamente suspeita pode até dispensar a realização do cateterismo de seios petrosos num paciente sem imagem hipofisária visível à RM.

Finalmente, nos pacientes com ausência de gradiente central no cateterismo de seios petrosos, está indicada a realização de exames de imagem para procurar a fonte produtora de ACTH. Os métodos de imagem mais comuns são os anatômicos: ultrassonografia (USG), TC e RM. Deve ser solicitado para a região torácica (TC ou RM), abdome/pelve (TC ou RM) e cervical (UG). Menos disponível, mas complementar ao exames de imagem anatômicos[98], a cintilografia de receptores de somatostatina com índio (^{111}In-DTPA-octreotide, OctreoScan™) é um método functional importante, embora não tenha sensibilidade superior aos primeiros[97], principalmente por causa do pequeno tamanho dos tumores carcinoides brônquicos em geral[99]. Exame muito utilizado na oncologia, a tomografia por emissão de pósitrons marcada com flúor-18 (PET-FDG) (^{18}F 2-deoxy-D-glucose) também pode ser utilizado neste contexto. Embora alguns relatos de caso tenham mostrado utilidade do método[100,101], estudos maiores e detalhados não mostraram vantagem em relação aos exames anatômicos[97], provavelmente por causa da baixa atividade metabólica dos tumores carcinoides. Novas modalidades de PET, como ^{18}F-DOPA-PET ou cintilografia com análogos da somatostatina com novos radionuclídeos como gálio (^{68}Ga)[102], e melhorias nas técnicas de imagem poderão aumentar a acurária dos exames de imagem funcionais.

Em relação ao seguimento dos pacientes com SEA oculta, após terem sido adequadamente tratados do hipercortisolismo, devem ser submetidos pelo menos 1 vez/ano a novos exames de imagem anatômicos (UG/RM ou TC) da região cervical, torácica/pélvica e especialmente da região torácica, visto que a fonte produtora pode aparecer muitos anos após o início, sendo os carcinoides brônquicos as causas mais comuns[103].

A Tabela 4 resume os métodos para o diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente e a Figura 2 mostra um fluxograma sugerido para a investigação.

Tratamento

Objetivos

Os objetivos do tratamento de um paciente com doença de Cushing são: remissão do hipercortisolismo com menor chance de recidiva no longo prazo, melhora das comorbidades e normalização dos fatores de risco cardiovasculares, restabelecimento do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e da secreção de hormônios comumente afetados funcionalmente (pulsatilidade de LH/FSH, eixo GH-IGF1, TSH) preservando a fertilidade; em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, os objetivos são evitar deficiências hormonais pós-operatórias e melhorar o quadro visual (nos macroadenomas com extensão suprasselar). Entretanto, um ou mais desses objetivos podem não ser alcançados para se obter a remissão.

Tratamento cirúrgico

Apesar do avanço do tratamento medicamentoso e da melhora de outras técnicas, como a radioterapia estereotáxica, o tratamento cirúrgico continua sendo o principal tratamento definitivo da doença de Cushing.

Em virtude do maior risco de doenças cardiovasculares, como a doença arterial coronariana, é importante fazer uma avaliação cuidadosa pré-operatória, o que não difere da estratificação de risco de um paciente sem a SC. Também há maior risco de eventos tromboembólicos, tanto no pré quanto no pós-operatório[104]. Assim, a análise dos fatores de coagulação tem sido cada vez mais estudada, mas ainda não se tem uma orientação formal de quais fatores devem ser pesquisados além dos tradicionais (TT, TP, TTPA, plaquetas) e qual a conduta de anticoagulação recomendada no pré-operatório. Nos pa-

cientes que recebem terapia com antiagregante plaquetário para a prevenção de eventos isquêmicos, deve-se suspender o uso pelo menos 7 dias antes da cirurgia.

Habitualmente, não é necessário o tratamento medicamentoso do hipercortisolismo no pré-operatório. Entretanto, em casos mais graves, de maior risco pré-operatório, com dificuldade no controle pressórico e glicêmico, bem como nos casos em que o tratamento cirúrgico demorará alguns meses para ser iniciado, é justificado um tratamento específico, especialmente medicamentoso. A opção mais utilizada é o cetoconazol cuja vantagem é ter meia-vida mais curta que a cabergolina, causando menos interferência na avaliação do cortisol sérico (Fs) no pós-operatório[105].

Muitos fatores influenciam a taxa de remissão pós-operatória. Os fatores podem ser dependentes das características dos próprios adenomas (agressividade tumoral, tipo histológico, tamanho, localização e extensão, identificação radiológica), dependentes do procedimento cirúrgico (qualidade do equipamento, técnica cirúrgica), do critério de remissão utilizado e, principalmente, dependente do cirurgião (experiência, identificação cirúrgica do tumor, confirmação histopatológica do adenoma)[106].

Inúmeras casuísticas já foram e continuam sendo reportadas sobre as taxas de remissão no pós-operatório, as porcentagens variam entre os diferentes centros em virtude dos fatores mencionados. Em geral, a taxa de remissão é em média 70 a 90% analisando importantes trabalhos de revisão[70,105].

Nos macroadenomas (≥ 10 mm), a taxa de remissão é de 50 a 70%[105], considerada em geral menor do que nos microadenomas. No entanto, dependendo do tamanho e principalmente do grau de invasão adjacente, a taxa de remissão também pode variar bastante.

Outro subgrupo importante para análise são aqueles pacientes submetidos ao cateterismo bilateral de seios petrosos inferiores por terem apresentando imagem negativa ou duvidosa. A taxa de remissão também é considerada menor que dos microadenomas, em torno de 50 a 70%[105,107].

Na população infantil, o número de casuísticas reportadas é menor, mas mostra taxa de remissão semelhante ou um pouco melhor em algumas séries, em torno de 83 a 98%[108].

Assim, vários fatores pré e pós-operatórios são os mais apontados como preditivos para um melhor resultado cirúrgico: microadenoma identificado na RM, tumor identificado na cirurgia, ausência de invasões de dura-máter ou seio cavernoso, confirmação histológica de adenoma ACTH+, concentrações baixas de cortisol sérico no pós-operatório, insuficiência suprarrenal secundária prolongada (> 12 meses)[105] e maior experiência do cirurgião[70], fator muito valorizado atualmente. Na população pediátrica, estudo recente apontou a histopatologia com adenoma de hipófise ACTH+ e ausência de invasões como fatores preditores precoces para remissão e idade precoce, tumores menores e ausência de invasões de dura-máter ou seio cavernoso como preditores de remissão no longo prazo[108].

Em relação ao acesso cirúrgico, virtualmente todos os casos são submetidos à cirurgia hipofisária por via transesfenoidal (transnasal), mesmo nos casos de macroadenomas[70], sendo a cirurgia por via alta (craniotomia) de exceção em casos selecionados, não havendo justificativa atual para o seu emprego. As técnicas cirúrgicas utilizadas são a microscópica (mais estudada) e a técnica endoscópica. As duas técnicas podem ser utilizadas em um mesmo caso objetivando a complementariedade dos métodos. A taxa de remissão de ambas as técnicas são semelhantes, principalmente nos microadenomas[109].

Nos casos sem identificação do tumor, hemi-hipofisectomia ipsilateral (hipofisectomia parcial) é comumente realizada, mas com taxa de remissão limitada. Hipofisectomia total é pouco justificada por causa da taxa de remissão limitada, risco de complicações e esperado hipopituitarismo[105].

A cirurgia hipofisária tem taxa de mortalidade baixa (0 a ≤ 1,5%)[70], comparável a outros procedimentos cirúrgicos mais simples. As complicações mais comuns são endócrinas: diabete insípido transitório em 3 a 9% (poliúria e/ou hipernatremia), hiponatremia que pode ser decorrente de insuficiência suprarrenal secundária (especialmente naqueles sem uso de glicocorticoides; 2 a 40%) ou secreção inapropriada do ADH (SIADH) (mais tardia; 10 a 25%); e outros hipopituitarismos (DGH, hipogonadismo hipogonadotrófico). Outras complicações são fístula liquórica (< 8%), hemorragias ou hematomas (1 a 6%), epistaxe, infecções (principalmente a sinusite) e eventos tromboembólicos[70].

Cirurgia subsequente após insucesso cirúrgico inicial

Após um insucesso cirúrgico inicial, o caso deve ser revisado sob alguns aspectos. Em relação à doença de Cushing, o diagnóstico é confirmado pelo exame histopatológico de adenoma de hipófise com imuno-histoquímica positiva para ACTH. Se não for encontrado o adenoma e o laudo for de hipófise normal, pode-se confirmar o diagnóstico pela remissão no pós-operatório ou por meio do gradiente central de ACTH no cateterismo. Entretanto, em casos negativos para tais critérios, o paciente pode ser submetido ao cateterismo com o objetivo único de confirmar a origem central. Outro aspecto importante é a descrição da cirurgia relatada ou registrada pelo cirurgião. O relato de remoção parcial do tumor por causa de invasão de seio cavernoso em um caso de macroadenoma limita a indicação de cirurgia subsequente, por exemplo[70]. A confirmação do adenoma hipofisário também é importante na decisão de novo procedimento cirúrgico. Finalmente, a reavaliação por meio de nova RM de hipófise realizada no mínimo 3 meses após poderá mostrar remanescente tumoral passível de remoção[110]. Assim, todos esses aspectos devem ser analisados para se indicar um novo procedimento cirúrgico, especialmente se o primeiro procedimento não tiver sido realizado por um cirurgião experiente em um cen-

tro de referência[70]. Apesar disso, é uma das principais opções terapêuticas após o insucesso cirúrgico inicial[105]. A taxa de remissão é menor que a cirurgia inicial, ficando em torno de 40 a 70%[105,111]. Além disso, é importante ressaltar que a taxa de complicação como fístula liquórica e hipopituitarismo, entre outras, é maior em relação à primeira cirurgia.

Critérios de remissão, reposição de glicocorticoide e predição de risco de recidiva

Vários são os critérios clínicos e laboratoriais utilizados para definir a remissão pós-operatória, não existindo um consenso e um método ideal que garanta a ausência de risco de recidiva no seguimento[112]. Contudo, um paciente que desenvolva um quadro clínico de insuficiência suprarrenal com concentrações indosáveis de cortisol sérico (< 1 μg/dL) e necessita de reposição de glicocorticoide apresenta nitidamente remissão pós-operatória. No entanto, esse critério laboratorial "rígido" não é encontrado em até 20% dos pacientes que exibem remissão no longo prazo, apresentando nestes casos concentração de cortisol apenas "normal". Outros fatores que devem ser utilizados são a reversão do quadro clínico do hipercortisolismo e a permanência da reposição de glicocorticoides ou valores normais de cortisol (especialmente urinário) por pelo menos 6 meses após a cirurgia. O quadro clínico de insuficiência suprarrenal pode não ser tão nítido, especialmente nos serviços que utilizam a reposição de glicocorticoide precoce de rotina ou naqueles casos previamente tratados que já vão para a cirurgia em eucortisolismo.

Em relação ao critério laboratorial, seguramente o mais estudado e utilizado é o cortisol sérico. No consenso de tratamento publicado em 2008, recomenda-se a dosagem do Fs na primeira semana pós-operatório e um valor de corte de < 2 μg/dL (~50 nmol/L)[105] como sugestivo de remissão com menor risco de recidiva em longo prazo. Entretanto, mesmo valores indosáveis de cortisol sérico não garantem a ausência de risco de recidiva[113] e importante trabalho mostrou recidiva em torno de 20% em 5 anos mesmo naqueles com Fs < 2 μg/dL[114]. Outro conceito importante é que 5,6%[115] dos pacientes apresentam queda gradual do Fs após a primeira semana ("remissão tardia"). Por isto, outras amostras de Fs devem ser colhidas especialmente no primeiro mês pós-operatório. As duas explicações mais apontadas são a persistência de secreção de Fs em virtude de suprarrenais cronicamente estimuladas e necrose tumoral subsequente. No entanto, este mesmo trabalho mostrou maior recidiva em longo prazo neste subgrupo de pacientes com remissão tardia[115].

Um fator muito importante para a análise das concentrações do Fs no pós-operatório é a reposição de glicocorticoide. Basicamente, duas estratégias de reposição têm sido utilizadas, ressaltando que não é necessário o uso de glicocorticoides na indução anestésica em nenhuma delas. A primeira estratégia é não usar reposição de rotina no pós-operatório imediato e primeiros dias. Apesar da meia-vida curta (50 a 70 minutos) e da brusca redução do Fs em um caso bem-sucedido, comumente o paciente não exibe clínica de insuficiência suprarrenal em um período muito precoce (24 a 48 horas)[116,117]. Deste modo, a coleta de cortisol pela manhã deve ser realizada nesses dias ou realizada uma curva a cada 6 horas começando no pós-operatório imediato, e iniciada a reposição de glicocorticoide somente após um quadro clínico sugestivo (com coleta imediatamente anterior) e/ou após documentação de valores baixos de Fs (< 2-5 μg/dL). Sugere-se que o paciente seja estreitamente vigiado, de preferência por endocrinologistas até o início da reposição. Outra vantagem da não reposição rotineira é a ausência do fator de confusão do uso de corticosteroide exógeno na mensuração do Fs e cortisol urinário (FU). A segunda estratégia é o uso da reposição de glicocorticoide de rotina desde o pós-operatório imediato utilizando preferencialmente corticosteroides de meia-vida curta, como a hidrocortisona (25 a 50 mg IV 3 vezes/dia), seguida da hidrocortisona oral (1º dia pós-operatório em diante: 20 mg cedo e 10 mg às 14 h). Deste modo, procede-se a coleta de Fs somente pela manhã, entre 8 e 9 h, em qualquer dia, sendo necessária a coleta em jejum, 18 a 24 horas após a última dose. As vantagens principais desta estratégia são a praticidade e a segurança do paciente, menor incidência de sintomas de insuficiência suprarrenal (embora possa ter insuficiência suprarrenal relativa mesmo com a reposição), menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (bom para a população pediátrica) comparado com produtos de meia-vida mais longa (prednisona ou dexametasona) e facilidade de coleta de Fs na evolução permitindo a observação da subida progressiva deste com a recuperação do eixo que ocorre em média 6 a 12 meses. Entretanto, embora seja o corticosteroide mais utililizado no mundo neste contexto, não é comercializado no nosso meio, sendo apenas disponível em um único centro do país. A vantagem do uso da dexametasona (0,25 a 1 mg/dia) é a ausência de interferência na mensuração do Fs e FU, utilizada em importantes centros[70]. A vantagem da prednisona (2,5 a 5 mg/dia) é a disponibilidade do produto. No entanto, deve ser suspensa pelo menos 48 horas antes da coleta de cortisol (sérico e/ou urinário) com necessidade de maior observação, em virtude do risco de insuficiência suprarrenal.

Além do Fs, outros critérios laboratoriais foram utilizados em menor número de estudos para a definição da remissão no curto prazo: FU abaixo da normalidade do método[115], concentrações de ACTH plasmático abaixo da normalidade[118] e supressão do Fs após dose baixa de dexametasona *overnight*. Destes métodos, a mensuração do ACTH é atualmente um dos mais estudados, principalmente para predizer risco de recidiva em longo prazo[117,119].

Outros métodos são utilizados para predizer o risco de recidiva, principalmente testes dinâmicos de secreção de ACTH e Fs: CRH metirapona, TRH, LHRH, loperamida e desmopressina. O racional desses testes se deve pela incapacidade da secreção de ACTH pelos corticotrofos

normais suprimidos pelo hipercortisolismo. Assim, respostas verificadas em um período pós-operatório precoce sugerem a presença de células remanescentes tumorais. Destes métodos, o mais utilizado é a desmopressina, com vários trabalhos mostrando resultados semelhantes[120]. O problema consiste na definição da resposta no período pós-operatório. Um trabalho verificou risco de recidiva se Δ de cortisol sérico > 7 μg/dL (Δ: pico menos o tempo 0) após desmopressina realizada em torno de 2 semanas pós-operatório, com especificidade de 100%, mas sensibilidade de 33%. Ressalta-se que, nesse trabalho, somente realizaram o teste os pacientes que tinham um Fs baixo (< 6 μg/dL, em torno do 6º dia no pós-operatório), excluindo pacientes que já teriam maior risco de recidiva inerentes a valores mais elevados de cortisol[120].

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso pode ser dividido em primário ou secundário. O tratamento primário é realizado quando existe a necessidade de reduzir o cortisol para melhorar as condições clínicas pré-operatórias, nos casos de contraindicação ou recusa cirúrgica ou antes de algum outro tratamento definitivo. O tratamento secundário, mais comum, é indicado principalmente após insucesso cirúrgico, naqueles com recidiva sem indicação de nova cirurgia ou nos pacientes submetidos à radioterapia hipofisária (Tabela 5).

Medicamentos com ação no tumor corticotrófico

Cabergolina

Os receptores dopaminérgicos do subtipo 2 (DRD2) são expressos na superfície das células tumorais corticotróficas; desta forma, o agonista dopaminérgico cabergolina vem sendo utilizado no tratamento da doença de Cushing[121]. Normalização do FU (*endpoint* principal) ocorreu em 25 a 40% dos 72 pacientes (4 estudos com, no mínimo, 10 casos), com dose média de 3 mg/semana (1 a 7), no tempo de uso médio de 18 meses (3 a 60)[121-123]. Não há fator preditivo clínico de resposta em longo prazo como a hiperprolactinemia e poucos casos foram estudados correlacionando a resposta *in vivo* com a expressão do receptor DRD2 no tumor[121]. Outro fator que ocorre é a redução da eficácia com o tempo de uso em razão, principalmente, dos "escapes" (taquifilaxia por mecanismo pouco conhecidos) que ocorrem em torno de 18 a 30% dos casos[122,123], mesmo com uso prolongado (1 a 5 anos) da medicação em controle[122,123]. A cabergolina geralmente é iniciada na dose de 1 mg/semana e mensalmente aumentada em 1 mg se não ocorrer normalização do FU. Um estudo definiu como ausência de resposta uma redução de menos de 25% do FU aos 3 meses de uso com doses crescentes[122]. Redução do tamanho/volume tumoral foi muito pouco avaliada nos estudos. Ocorreu redução de pelo menos 25% do diâmetro tumoral em 20% dos casos em um estudo[122], embora relatos de caso tenham demonstrado reduções significativas[124].

Pasireotide

É o primeiro medicamento aprovado na Europa e nos EUA desde 2012 especificamente para o tratamento dos pacientes com doença de Cushing. Tradicionalmente, os análogos da somatostatina comercialmente disponíveis (octreotida e lanreotida) não são utilizados na doença de Cushing em razão da baixa expressão/*down regulation* funcional do receptor de somatostatina do subtipo 2 (SSTR2) nos tumores corticotróficos[125]. Assim, este novo análogo com perfil de agonisto "universal" aos SSTR vem sendo estudado nos pacientes com doença de Cushing[126]. O estudo que possibilitou a aprovação do medicamento foi publicado em 2012[127]. Foi um estudo prospectivo, multicêntrico, duplo cego, sobre o uso do pasireotida em pacientes com doença de Cushing persistente ou recorrente ou em pacientes virgens de tratamento sem possibilidade cirúrgica, testanto duas doses (600 ou 900 μg SC 2 vezes/dia) pelo período total de 12 meses. Foram analisados ao total 162 pacientes. Em geral, houve redução significativa (pelo menos > 50%) do FU em 49% aos 6 meses de tratamento com normalização do FU em 28,8% com a dose de 900 μg, resposta que foi sustentada até 12 meses, sem ocorrência de escapes nesse período. Estudo subsequente de extensão mostrou resposta semelhante e sustentada aos 24 meses[128]. Houve também análise de volume tumoral em um subgrupo de pacientes mostrando redução de 43,8% em relação ao volume inicial aos 12 meses com a dose de 900 μg. Efeitos colaterais foram muito comuns e semelhantes aos outros análogos da somatostatina (diarreia, náuseas, colelitíase, elevação leve de enzimas hepáticas, bradicardia entre outras). Entretanto, aos 12 meses, 73% dos pacientes tiveram eventos adversos relacionados à hiperglicemia, a maioria considerados leves a moderados. Isto se deve à concomitante inibição da insulina, GLP1 e GIP e à pequena inibição do glucagon[129]. Assim, além da metformina tradicionalmente utilizada, inibidores da DPP4 ou análogos do GLP-1 devem ser os primeiros medicamentos a serem utilizados para combater a hiperglicemia nesta situação. Outro efeito observado em um estudo de curto prazo (80 dias) foi a redução das concentrações do IGF1 abaixo da normalidade em > 50% dos pacientes[130].

Inibidores da esteroidogênese suprarrenal

Cetoconazol

Continua sendo um dos medicamentos mais utilizados na DC, embora também *off label*. É um antifúngico imidazólico que inibe a esteroidogênese suprarrenal de modo reversível por meio de ação em várias enzimas (colesterol desmolase, 17-α-OH e 11-β-hidroxilase). Inibe também a produção de androgênios, podendo causar hipogonadismo (ginecomastia, diminuição da libido e disfunção erétil) nos homens (desvantagem), mas melhora do hiperandrogenismo nas mulheres (vantagem).

Um estudo publicado em 2014, melhor estudo do uso do cetoconazol na doença de Cushing em cerca de 200 casos, mostrou controle do FU em 50% dos casos em cer-

ca de 2 anos de uso[131]. Normalmente o tratamento é iniciado com 400 mg/dia (200 mg VO 2 vezes/dia), longe das refeições[132], pela necessidade de pH ácido para absorção (diminui disponibilidade com uso de inibidores de bomba de prótons) e aumentado mensalmente com o objetivo de normalizar o FU até a dose de 1.200 mg/dia, embora seja infrequente chegar até a dose máxima. Assim como com a cabergolina, também pode ocorrer escape em até 33% com uso prolongado do medicamento[131,132]. Alguns casos (5/15) sem imagem hipofisária tratados primariamente com o cetoconazol (*wait and see*) mostraram aparecimento de lesão visível na evolução (12 a 30 meses após), sendo curados após o tratamento cirúrgico[133]. Efeitos colaterais leves são relativamente comuns, como cefaleia, náuseas, *rash*, mas principalmente elevações das transaminases hepáticas em até 3 vezes o limite superior, que são normalmente assintomáticas e reversíveis com a interrupção ou redução da dose. Assim, é conveniente checar as transaminases hepáticas no 1º mês de tratamento e subsequentemente. Entretanto, há descrições de insuficiência hepática grave que são idiossincrásicas, mas felizmente raras.

Metirapona

Metirapona atua na diminuição do hipercortisolismo por ação na esteroidogênese suprarrenal em virtude, sobretudo, da inibição da enzima 11-β-hidroxilase, que converte o 11-desoxicortisol em cortisol, podendo causar aumento rebote no ACTH[134]. O tratamento normalmente é iniciado com 250 a 500 mg 3 a 4 vezes/dia, dose máxima de 4 a 6 g/dia, tendo ação rápida em horas a dias. Pelo aumento rebote de ACTH e desvio da produção de outros esteroides, aumenta androgênios, causando comumente hirsutismo e acne e pode causar efeitos mineralo-

Tabela 5. Tratamento medicamentoso da doença de Cushing

Medicamento	Dose inicial	Dose máxima	Controle*	Tempo de uso	Observações
Ação no tumor corticotrófico					
Cabergolina[122,123]	0,5 mg, VO, 2 vezes/sem	3 mg/sem (1-7)	30-40%	18 meses (3-60)	Escape em 18-30%
Pasireotide[127]	600 µg, SC, 2 vezes/dia	1.800 µg/dia	29%	12 meses	Hiperglicemia frequente; não disponível
Inibidores da estereoidogênese suprarrenal					
Cetoconazol[131]	200 mg, VO, 2-3 vezes/dia	1.200 mg/dia	50%	22 meses (6-72)	Escape em 33%; aumento discreto de ALT/AST comum; melhora hirsutismo; hipogonadismo em homens
Metirapona[132,134]	250 mg, VO, 3-4 vezes/dia	4-6 g/dia	26-75%	4 meses	Aumento rebote de ACTH: hirsutismo/acne, HAS/ hipopotassemia; não disponível
Etomidato[136]	Bolos IV 0,03 mg/kg; 0,1 mg/kg/h	0,3 mg/kg/h	100%	7 dias (5h-56 dias)	Utilizado em casos graves; uso hospitalar (monitoração)
Mitotano[137]	500 mg/dia, VO	2-3 g/dia	72%	7 meses	Frequentes efeitos colaterais; difícil manejo; custo elevado
Antagonista do receptor do cortisol					
Mifepristona[139]	300 mg/dia, VO	1.200 mg/dia	60% (AUC glicemia)	24 sem	Aprovado para controle do diabete melito em Cushing; indisponível; custo muito elevado
Combinação medicamentosa					
Cetoconazol + metirapona[141]	200/750 mg/dia	1.000/4.500 mg/dia	23%	4 meses	Metirapona indisponível
Mitotano + metirapona + cetoconazol[141]	3.000/2.250/800 mg/dia	3.000/2.250/800 mg/dia	100%	< 6 meses	Pacientes muito graves; efeito em 24-48 h
Cabergolina + cetoconazol[178]	1 mg/sem / 100 mg/dia	3 mg/sem / 400 mg/dia	75-79%	12 meses	Estudos de curto prazo
Pasireotide + cabergolina + cetoconazol[179]	100 µg, SC, 3 vezes/dia/ 1,5 mg/sem / 600 mg/dia	250 µg, SC, 3 vezes/dia/ 4,5 mg/sem / 600 mg/dia	88%	80 dias	Redução IGF1 em > 50%; hiperglicemia frequente

*Controle definido comumente pela normalização do cortisol urinário 24h; sem: semanas.

corticoides, como hipertensão e hipopotassemia. Em geral, estudos de curto prazo mostram controle em boa parcela dos casos[134]. Entretanto, este medicamento não é disponível no nosso meio.

Etomidato

Droga anestésica endovenosa, derivado imidazólico carboxilado, tem ação redutora de cortisol por inibir basicamente a enzima 11-β-hidroxilase[135,136]. A principal vantagem deste produto é o início muito rápido de ação, normalizando o cortisol sérico em horas. Assim, é reservado para casos graves de SC, comumente pacientes com SEA. É realizado em pacientes internados especialmente em ambiente de UTI, dada a gravidade do caso e a necessidade de monitoração, embora a dose geralmente não seja sedativa. A avaliação do tratamento é feita principalmente com a mensuração do Fs[136], com atenção para evitar a insuficiência suprarrenal, e pode ser utilizado o *block and replace* com hidrocortisona IV. Utiliza-se infusão endovenosa contínua, podendo ter *bolus* inicial, seguido da dose de 0,03 a 0,3 mg/kg/hora.

Mitotano

Também conhecido como o,p'-DDD (diclorodifenildicloroetano), é um agente quimioterápico oral utilizado para o tratamento de pacientes com carcinoma suprarrenal, visto que o metabólito do mitotano tem ação tóxica mitocondrial causando necrose celular. Além disso, inibe a produção suprarrenal de cortisol por ação em enzimas da esteroidogênese (11-β-hidroxilase e colesterol desmolase)[137]. É um medicamento lipofílico, com início de ação bem mais lento que os outros inibidores, tendo meia-vida muito longa por causa do depósito em tecido gorduroso (18 a 159 dias). Para o tratamento da doença de Cushing, são utilizadas doses em torno de 2 a 4 g/dia, considerada dose não adrenolítica[138]. Normalmente é iniciado com 500 mg às refeições, com estômago cheio, e associado a alimentos gordurosos; a dose deve ser aumentanda a cada 1 a 2 semanas, conforme tolerância, até 2 a 3 g/dia. Um estudo verificou que mitotanemia > 8,5 μg/mL foi associada a concentrações normais de FU durante o seguimento[137]. Um dos fatores limitantes são os efeitos colaterais relativamente comuns: náuseas, vômitos e anorexia. Outros efeitos são *rash*, diarreia, ataxia, ginecomastia, artralgias, leucopenia, hepatotoxicidade e hipercolesterolemia. Além disso, pode causar insuficiência suprarrenal, por vezes subestimada pelo aumento da globulina transportadora de cortisol. Em razão do aumento na metabolização dos corticosteroides, podem ser necessárias doses maiores para a reposição na insuficiência suprarrenal. Estudo recente que avaliou o uso do mitotano em 76 pacientes com doença de Cushing mostrou normalização do FU em 72% com prazo médio de 6,7 meses (5,2 a 8,2), na dose média de 2,6 ±1,1 g/dia[137]. Em 25% dos casos sem imagem hipofisária, evidenciou-se lesão visível na evolução, permitindo o tratamento cirúrgico[137].

Antagonista do receptor do cortisol

Mifepristona

Também conhecida como RU-486, é uma droga antiprogestagênica que, em altas doses, produz antagonismo competitivo do receptor de cortisol com ação rápida, resultando em aumento rebote das concentrações plasmáticas de ACTH e cortisol[139,140]. Assim, a monitoração do efeito do medicamento na SC deve ser realizada por meio de parâmetros clínicos e laboratoriais, não devendo ser utilizados os níveis de ACTH e cortisol. Foi aprovada em 2012 nos EUA para o controle da hiperglicemia (diabete melito ou intolerância à glicose) em pacientes com SC endógena.

Combinação medicamentosa

Associação de inibidores da esteroidogênese suprarrenal

Pelo menos dois estudos recentes verificaram o efeito da associação destes medicamentos. O primeiro estudo mostrou controle, definido como normalização do FU e normalização de parâmetros clínicos e morbidades, em 23% (5/22) no pré-operatório de pacientes com SC, utilizando cetoconazol e metirapona, nas doses de 200 a 1.000 e 750 a 4.500 mg, respectivamente, em um prazo médio de 4 meses (1 a 30)[132]. O segundo estudo verificou o efeito de tripla associação de mitotano, metirapona e cetoconazol como alternativa à adrenalectomia em 11 pacientes com SC ACTH-dependente grave (FU: 853 a 22.605 μg/24h[10-65]), 4 deles com doença de Cushing e 7 com SEA. Houve melhora clínica e laboratorial significativa e rápida (24 a 48 horas) em todos os casos com redução do FU de 2.737 para 50 μg/24h (18-298), com normalização em 64% dos pacientes. O tratamento foi iniciado com as 3 drogas simultaneamente: metirapona 2.250 mg/dia, cetoconazol 800 mg/dia e mitotano 3.000 mg/dia, ajustadas de acordo com a gravidade clínica, FU e tolerabilidade[141].

Associação de medicamentos com ação no tumor corticotrófico e inibidores da esteroidogênese suprarrenal

A associação da cabergolina com o cetoconazol é provavelmente a mais utilizada atualmente, apesar da escassez de dados publicados. Um dos primeiros estudos sobre o tema foi publicado em 2010[142,143]. No estudo, 12 pacientes portadores de doença de Cushing (microadenomas) foram tratados[142] com cabergolina isoladamente ou em associação com cetoconazol após insucesso cirúrgico. O protocolo consistia em iniciar cabergolina 1 mg/semana (0,5 mg 2 vezes/semana) com ajustes mensais de 1 mg/semana de acordo com FU ou até a dose de 3 mg/semana (1,5 mg 2 vezes/semana) por período de 6 meses. Houve normalização do FU em 3 pacientes (25%). Nos 9 pacientes restantes, foi iniciada dose baixa de cetoconazol (100 mg/dia) com ajustes mensais de 100 mg ou até a dose de 400 mg/dia (200 mg 2 vezes/dia). Houve controle em 6 de 9 pacientes (66%). Assim, conseguiu-se o controle do FU em 75% dos pacientes com cabergolina isolada ou associada ao cetoconazol em um prazo de 12 meses, não sendo observado escape nesse período[142]. Es-

tudo prospectivo também avaliou esta associação em 14 pacientes com doença de Cushing comparando dois regimes diferentes de associação: cabergolina seguida de cetoconazol (n = 6) *vs.* cetoconazol seguido de cabergolina (n = 8)[144]. Dos que utilizaram terapia combinada, ocorreu normalização do FU em 79% dos casos, não tendo havido diferença em relação aos dois regimes diferentes de associação[144].

Um estudo analisou um regime de tripla associação entre pasireotide, cabergolina e cetoconazol no pré-operatório de 17 pacientes com doença de Cushing[130] com objetivo de normalizar FU, num prazo de 80 dias. O controle foi obtido em 29% (5/17) somente com o pasireotide, em 47% (8/17) com pasireotide+cabergolina e em 88% (16/17) naqueles com tripla associação. Efeitos colaterais destacados no estudo foram elevação da HbA1c de 5,8 ± 0,2 para 6,7 ± 0,3% ($p < 0,01$) e redução do IGF1 para valores abaixo da referência em 53% (9/17)[130] (Tabela 5).

Outros medicamentos e perspectivas

A temozolamida é um medicamento quimioterápico alquilante imidazotetracênico oral utilizado principalmente para o tratamento adjuvante de gliomas cerebrais, e, recentemente, vem sendo cada vez mais utilizado em adenomas de hipófise agressivos/atípicos e carcinomas de hipófise. A atividade antitumoral se dá pelo metabólito ativo MTIC (monomethyl-triazeno-imidazol-carboxamida) que promove a metilação de DNA, ação que pode ser neutralizada pela presença da enzima reparadora de DNA MGMT (O-6-metil-guanidina-DNA-metiltransferase) verificada por meio de imuno-histoquímica ou RT-PCR no tecido tumoral. Embora a maior parte dos casos responsivos à temozolamida exiba baixa expressão da enzima MGMT[145], estudos recentes têm mostrado alguns casos de dissociação entre a expressão da enzima e a ação da temozolamida[146]. Este medicamento é utilizado mais comumente em ciclos mensais de 5 dias, 200 mg/m²/dia. Estudo de revisão mostrou melhora clínica (redução hormonal e tumoral) em 50% (4/8) nos adenomas corticotróficos e 83% (5/6) nos carcinomas de hipófise produtores de ACTH[147]. É, em geral, um medicamento bem tolerado, os efeitos colaterais mais importantes são a leuco e a plaquetopenia.

O ácido retinoico é um medicamento já conhecido com ação no tumor corticotrófico *in vitro* e em modelo animal (cão) com doença de Cushing[148,149]. A ação provavelmente se deve à redução da secreção de ACTH e síntese da POMC demonstrada em linhagem tumoral corticotrófica murina via inibição da transcrição do gene *Pomc*[150], além de exercer ação antiproliferativa. Em estudo recente prospectivo, prova de conceito, 7 pacientes com doença de Cushing foram tratados com ácido retinoico (tretinoína) 80 mg/dia VO por 6 a 12 meses. Houve significativa redução do FU (> 50%) em 71% (5/7) com normalização em 43% (3/7)[151], tendo sido o medicamento bem tolerado.

Outros produtos têm sido estudados basicamente *in vitro* e em modelos animais, com ação em tumores corticotróficos, mas ainda sem resultados em pacientes com doença de Cushing: bexaroteno[152], doxazosina[153] e gefitinibe[154].

O LCI6999 é o único novo medicamento inibidor da esteroidogênese. Foi descoberto inicialmente como inibidor da aldosterona sintase com potencial uso no tratamento da hipertensão arterial[155]. É um potente inibidor das enzimas 11-β-hidroxilase e 18-hidroxilase[156]. Em estudo prova de conceito com 12 casos de doença de Cushing leve a grave, houve normalização do FU em 92% dos casos com 10 semanas de uso. Efeitos colaterais foram fadiga, náuseas e cefaleia, com elevação do ACTH em > 2 vezes[157]. O Quadro 3 resume os medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Cushing.

Radioterapia

A radioterapia hipofisária na doença de Cushing classicamente é indicada de modo secundário em casos após insucesso cirúrgico (cirurgia inicial, subsequente ou na recidiva) e/ou não controlados com o tratamento medicamentoso, especialmente naqueles casos com remanescentes ou lesões tumorais não ressecáveis cirurgicamente. Raramente é utilizada de modo primário em casos de contraindicação cirúrgica. Além do objetivo de controle hormonal, que ocorre em torno de dois terços dos casos[70,105,158,159], outro objetivo da radioterapia é o controle da massa tumoral, seja por meio de redução ou da estabilização/prevenção de crescimento mesmo em casos em controle hormonal. Habitualmente, a eficácia do segundo objetivo é maior do que o controle hormonal, em torno de 93 a 100%[70,158,159].

Entretanto, como o efeito no controle hormonal normalmente se inicia a partir de 6 meses, em média 18 a 24 meses após, deve ser realizado em associação com o tratamento medicamentoso[159]. Nos pacientes em concomitante tratamento clínico efetivo, o efeito da radioterapia pode ser verificado pela suspensão semestral do medicamento para a análise do cortisol (FU e cortisol salivar noturno)[160], habitualmente após período de desmame.

Em geral, a radioterapia é realizada sobre um alvo terapêutico bem definido, especialmente para a radioterapia estereotáxica em dose única (radiocirurgia). Contudo, particularmente na doença de Cushing, ela é por vezes realizada sem uma lesão nítida, mas englobando todo o parênquima hipofisário, desde que o diagnóstico de origem central tenha sido confirmado anteriormente (p. ex., cirurgia anterior com adenoma ACTH+, remissão prévia pós-operatória, gradiente central de ACTH no cateterismo de seios petrosos).

Até o momento, não há boas evidências do efeito mais rápido da radiocirurgia em relação à técnica convencional[158], embora alguns estudos sugiram o fato. Alguns trabalhos sugeriram a interrupção do tratamento medicamentoso para fazer a radioterapia em razão do risco de diminuição da eficácia[159,161]. Este assunto é considerado ainda controverso especialmente com o uso dos inibidores da esteroidogênese.

Quadro 3. Opções terapêuticas para o tratamento da doença de Cushing

Tipo	Controle	Vantagem	Desvantagem	Observação
Cirurgia hipofisária	MIC: 70-90% MAC: 50-70%	Efeito rápido; tratamento direcionado ao tumor	Menor remissão em macros invasivos e sem imagem visível	Tratamento de escolha em geral
Cirurgia hipofisária subsequente	40-70%	Possibilidade de resolução definitiva	Menor remissão que primeira cirurgia; aumenta risco de fístula liquórica e hipopituitarismo	Mais bem indicada em pacientes com persistência de imagem tumoral
Tratamento medicamentoso*	50-80%	Não invasivo; possibilita cirurgia futura	Uso crônico; efeitos colaterais	Indicado principalmente na falha cirúrgica, após RT ou em casos sem tumor visível
RT estereotáxica	50-60%	Tratamento direto o tumor	Início lento; efeitos colaterais (hipopituitarismo)	Tratamento medicamentoso associado
Suprarrenalectomia bilateral	100%	Controle imediato	Risco de progressão corticotrófica tumoral; insuficiência glico- e mineralocorticoide permanente	Indicado em casos graves, refratários e em mulheres que desejam gestação

*Baseado no controle com cetoconazol e/ou cabergolina (controle UFC).
RT: radioterapia; MIC: microadenoma; MAC: macroadenoma.

A maior preocupação com o uso da radioterapia é em relação aos potenciais efeitos colaterais. Seguramente o mais comum é o hipopituitarismo, que ocorre em > 50% no longo prazo. Outros efeitos também relatados são lesões ópticas (neurite, 1 a 2%), radionecrose de parênquima cerebral (< 1%), tumores secundários radioinduzidos (1,5%) e,mais recentemente ressaltados, distúrbios neurocognitivos(< 1%) e doenças cerebrovasculares (< 5%). Entretanto, as técnicas estereotáxicas, especialmente a radiocirurgia que utiliza dose concentrada na lesão como muito menor exposição dos feixes aos tecidos adjacentes, têm mostrando taxas de complicações menores (0 a 1,3%) com exceção da prevalência de hipopituitarismo (72% em 17 anos)[162].

Suprarrenalectomia

A suprarrenalectomia bilateral é considerada o tratamento 100% efetivo para a resolução do hipercortisolismo[105]. A grande vantagem deste método é a pronta normalização das concentrações de cortisol. Atualmente, com a realização da cirurgia por via laparoscópica, diminuiu a taxa de complicações pós-operatórias, propiciando menor tempo de internação. Alguns casos podem apresentar recidiva do hipercortisolismo em virtude do aumento vicariante de tecido suprarrenal ectópico ou de restos suprarrenais após cirurgias incompletas[163].

É geralmente indicada como última terapia nos casos refratários após o tratamento cirúrgico, medicamentoso e/ou radioterápico. Também pode ser indicada em casos graves de doença de Cushing, nos quais a rápida resolução for desejada, bem como em casos de SEA[164]. Finalmente, outra indicação é em mulheres em idade reprodutiva que desejam gestar sem estímulos hormonais, nas quais a cirurgia hipofisária de repetição e principalmente a radioterapia possa levar ao hipogonadismo hipogonadotrófico. Uma crítica destaca por alguns trabalhos é a latência na indicação, expondo o paciente a tempo prolongado sem controle do hipercortisolismo. Isto pode ser atenuado com a otimização do tratamento com rápidas mudanças de estratégia, principalmente com o tratamento medicamentoso.

As desvantagens do procedimento são a insuficiência suprarrenal permanente com consequente necessidade de reposição glico e mineralocorticoide e risco de crise aguda em situações de estresse e o desenvolvimento da progressão corticotrófica tumoral (classicamente denominada síndrome de Nelson).

A progressão corticotrófica tumoral ocorre em torno de 20 a 50% em 3 a 5 anos após adrenalectomia[165,166]. Vários fatores foram estudados tentando predizer o risco, mas são variáveis nos trabalhos: menor idade do paciente, ausência de radioterapia prévia, presença de remanescente tumoral ou tumores invasivos na época da cirurgia suprarrenal e concentrações mais elevadas do FU. Um importante trabalho sobre o tema apontou como fatores preditivos história de curta duração da doença de Cushing, elevação do ACTH ($\Delta > 100$ pg/mL entre duas RM de hipófise consecutivas) no primeiro ano pós-operatório[165], embora exista muita controvérsia em relação ao valor de corte em outros trabalhos. Outro fator que apontou tendência de risco foi a elevação do ACTH com uso de mitotano. Em razão dos dados inconsistentes, a radioterapia não tem sido utilizada de modo "profilático", especialmente com a disponibilidade da RM de hipófise e dosagens de ACTH que devem ser sistematicamente avaliadas no seguimento, úteis na pronta identificação da progressão corticotrófica tumoral.

Abordagem terapêutica inicial do paciente sem imagem hipofisária

A cirurgia transesfenoidal para ressecção do corticotropinoma continua sendo a principal opção terapêutica dadas as boas taxas de remissão nos microadenomas, que são a maioria dos casos. Entretanto, nos casos com ima-

gem negativa ou duvidosa que necessitaram realizar o cateterismo de seios petrosos inferiores para confirmar a origem central, a taxa de remissão foi menor, em torno de 50 a 70%[105]. Outro fator limitante para um bom resultado cirúrgico é a disponibilidade de cirurgião com experiência no tratamento da doença de Cushing. Assim, dois autores que utilizaram a estratégia de tratamento medicamentoso inicial com o cetoconazol[133] e o mitotano[137] identificaram uma lesão inicialmente não visível na RM em torno de 25 a 30% dos casos, subsequentemente submetidos à cirurgia hipofisária, não sendo provado se os medicamentos propiciaram esse efeito ou se foi história natural da doença ou reanálise do mesmo método diagnóstico. O Quadro 3 resume as indicações das opções terapêuticas para o tratamento da doença de Cushing e a Figura 3 mostra o algoritmo geral para o tratamento desta rara patologia.

Gestação e hipercortisolismo – desafio diagnóstico e terapêutico

Gestação em paciente portadora de doença de Cushing em atividade é uma situação bastante incomum e de difícil manejo. Isto porque o hipercortisolismo interfere com a fertilidade principalmente por conta da alteração na pulsatilidade de LH/FSH, causando alterações menstruais/amenorreia e anovulação. Além disso, comumente existe aumento da produção de androgênios em decor-

Diagnóstico da doença de Cushing estabelecido

Cirurgia hipofisária transesfenoidal
- Microadenomas
- Macroadenomas sem invasões
- Macroadenomas com invasões (*debulking*)
- Compressão visual

Remissão
- Avaliação periódica para recidiva (exames de primeira linha)

Sem remissão ou recorrência

Nova cirurgia hipofisária
- Persistência de imagem hipofisária
- AP com adenoma hipófise ACTH+ na primeira cirurgia hipofisária

Sem remissão ou recorrência

Tratamento medicamentoso
- Monoterapia: cabergolina ou cetoconazol
- Associação ou outro medicamento

Controle
- Monitorar escape e RM
- Considerar RT

Sem controle

Radioterapia
- Associado a medicamentos

Adrenalectomia

Figura 3. Algoritmo de tratamento da doença de Cushing.

AP: anatomo-patológico; RM: ressonância magnética; RT: radioterapia; Linha tracejada: tratamento medicamentoso primário como alternativa se o tratamento cirúrgico não for disponível ou adequado.

rência do estímulo do ACTH, também inibindo a dinâmica normal das gonadotrofinas. Talvez por isso, a maioria dos casos de SC com gestação se dê em portadoras de adenoma de adrenal produtor de cortisol (40 a 50%)[59,60,167].

Apesar da raridade, o reconhecimento e o correto tratamento são importantes em razão do aumento de risco de complicações materno-fetais (> 70%)[167].

As modalidades de tratamento mais utilizadas são a cirurgia hipofisária, o tratamento medicamentoso e a adrenalectomia bilateral. Geralmente, o tratamento costuma ocorrer no 2º trimestre em diante, por causa da demora em fazer o diagnóstico. Neste período da gestação, a maioria dos casos de cirurgia hipofisária teve bons resultados, devendo ser a primeira opção de tratamento. Alternativamente ou após o 2º trimestre, o tratamento medicamentoso pode ser realizado, sendo a metirapona o medicamento mais utilizado. Em geral, ele foi bem tolerado, efetivo e não causou malformações. A preocupação no uso deste medicamento é a elevação da pressão arterial que pode precipitar a pré-eclâmpsia. O cetoconazol foi reportado em alguns casos sem a ocorrência de malformações. Entretanto, este medicamento é teratogênico em estudos animais e somente deve ser utilizado na indisponibilidade ou na presença de efeitos colaterais do primeiro medicamento. Em casos mais graves e não responsivos aos outros tratamentos e nas causas suprarrenais, a adrenalectomia foi reportada em várias pacientes[167], em geral, efetiva.

Seguimento pós-operatório, avaliação e tratamento da recidiva

O seguimento pós-operatório do paciente portador de doença de Cushing não se limita à correta avaliação clínica e laboratorial pós-operatória, definição da remissão, reposição de glicocorticoide pelo tempo necessário, reavaliação das morbidades associadas e profilaxia de eventos tromboembólicos. Mesmo pacientes com sucesso cirúrgico inicial definido pela insuficiência suprarrenal secundária, concentrações indosáveis de cortisol sérico e necessidade de reposição de glicocorticoide por tempo prolongado (> 12 meses) podem exibir recidiva de longo prazo[113]. Um estudo que avaliou a prevalência de recidiva mostrou a taxa de recidiva de 25,5% em 5 anos de seguimento, frequente (20,6%) mesmo em pacientes com concentrações de Fs pós-operatório < 2 μg/dL[114].

Exames no seguimento

Com o objetivo de detectar a recidiva de modo mais precoce, devem ser solicitados basicamente os mesmos testes de primeira linha para o diagnóstico da SC (Fs após dose baixa de dexametasona, cortisol salivar noturno e FU), especialmente quando o paciente já tiver interrompido a reposição de glicocorticoide pós-operatório. Não há um consenso da periodicidade com que os exames devam ser solicitados, provavelmente a cada 3 a 6 meses no primeiro ano e a cada 6 a 12 meses no seguimento em longo prazo por tempo indeterminado, pois as recidivas, embora mais frequentes nos primeiros 2 a 5 anos[168], podem ocorrer mesmo muito anos após a cirurgia inicial. Uma parcela de pacientes mantém-se em remissão clínica com concentrações normais de FU a despeito de alterações no ritmo circadiano, embora um estudo tenha mostrado maior risco de recidiva naqueles pacientes com Fs baixo no pós-operatório, mas com maior cortisol sérico noturno[169].

O trabalho que melhor analisou causas da recidiva foi publicado em 2002. Analisando casos submetidos à cirurgia por conta de recorrência da doença, foram encontrados 62% (42/68) de infiltração de dura-máter documentada no exame histopatológico, 100% nos casos de macroadenomas e 54% (31/54) naqueles com microadenomas[170].

Geralmente é realizada uma nova RM de hipófise em 3 a 6 meses do pós-operatório, principalmente nos casos com tumores visíveis previamente e macroadenomas. No seguimento de pacientes que permanecem em remissão que tinham microadenomas, não há benefício na repetição de RM de hipófise. Nos casos de macroadenomas, dada a dissociação entre o tamanho tumoral e a produção hormonal em alguns casos, é recomendável repetir a RM nos primeiros anos subsequentes, mesmo nos pacientes em remissão.

Diagnóstico da recidiva

O diagnóstico clínico da recidiva é, por vezes, difícil, pois, ao contrário do quadro clínico inicial, os sinais e sintomas são geralmente menos intensos e evidentes. Assim, pode ser necessário maior tempo de observação em alguns casos[171]. Em relação aos métodos laboratoriais descritos e também com a RM de hipófise, os achados também podem ser menos evidentes, sendo necessária a repetição frequente até a definição. Sugere-se que pelo menos dois métodos de primeira linha estejam alterados para se definir a recidiva[171]. Trabalhos recentes têm sugerido que o primeiro método a ficar alterado na evolução é o cortisol salivar noturno[172].

Tratamento da recidiva

Em linhas gerais, o tratamento segue a mesma abordagem inicial[173], entretanto, deve-se levar em consideração os vários aspectos do paciente e da doença, como: a menor taxa de remissão pós-operatória, a maior prevalência de efeitos colaterais como o hipopituitarismo/fístula liquórica pós-operatória, desejo de gestação, gravidade do quadro clínico, para que se decida pela melhor estratégia de tratamento. De acordo com as ponderações citadas, cada caso deve ser individualizado, sendo comum que várias modalidades sejam necessárias para um mesmo paciente para inibir os efeitos do hipercortisolismo.

Do mesmo modo que a cirurgia subsequente após falha cirúrgica inicial, a cirurgia para recidiva também apre-

senta menor taxa de remissão, em torno de 40 a 70%[70,105,171]. Sendo assim, é importante saber quais são os pacientes com maior chance de remissão pós-operatória. Entre os fatores estudados, a imagem sugestiva de tumor é provavelmente o fator mais impactante. Um trabalho estabeleceu um fluxograma de tratamento em casos de recidiva indicando um novo procedimento cirúrgico se for verificada lesão visível na RM passível de remoção[110]. Por outro lado, sabe-se que as recidivas são virtualmente sempre no mesmo local da lesão inicial[107]. Desse modo, sendo a cirurgia um tratamento potencialmente curativo, justifica-se a indicação sobretudo nos casos com confirmação cirúrgica inicial relatada pelo cirurgião e documentada pelo exame histopatológico com adenoma hipofisário ACTH positivo.

Considerações finais

Apesar dos avanços nos últimos 80 anos desde a descrição feita por Harvey Cushing, a SC continua sendo um desafio para os endocrinologistas, neurocirurgiões e radiologistas no que se refere a diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamento e seguimento.

A doença de Cushing é uma patologia rara, entretanto, em razão da elevada morbimortalidade, é preciso estabelecer o diagnóstico nos casos suspeitos o mais cedo possível, sendo sugerido que o paciente seja tratado em centros de referência no assunto com equipe multidisciplinar.

Referências bibliográficas

1. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocrine reviews. 1998;19(5):647-72.
2. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(12):6348-57.
3. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH et al. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007;92(3):976-81.
4. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001;86(1):117-23.
5. Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. Treatments in Endocrinology. 2002;1(2):79-94.
6. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jorgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:1-5.
7. Katznelson L, Bogan JS, Trob JR, Schoenfeld DA, Hedley-Whyte ET, Hsu DW et al. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1998;83(5):1619-23.
8. Blevins Jr. LS, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1998;83(1):63-7.
9. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, Kaltsas GA, Afshar F, Sabin I et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005;90(8):4963-9.
10. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2012;41(4):793-803.
11. Thomas T, Zender S, Terkamp C, Jaeckel E, Manns MP. Hypercortisolaemia due to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion by a nasal paraganglioma: a case report and review of the literature. BMC Research Notes. 2013;6:331.
12. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A et al. Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Endocrine Reviews. 1994;15(6):752-87.
13. Rix M, Hertel NT, Nielsen FC, Jacobsen BB, Hoejberg AS, Brixen K et al. Cushing's disease in childhood as the first manifestation of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2004;151(6):709-15.
14. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(5):1526-40.
15. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2006;367(9522):1605-17.
16. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, Cavagnini F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007;92(11):4123-9.
17. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004;89(3):1222-6.
18. Baid SK, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009;94(10):3857-64.
19. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(5):1553-62.
20. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler Jr. GB, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. The New England Journal of Medicine. 1994;331(10):629-36.
21. Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009;94(10):3647-55.
22. Martinelli Jr. CE, Sader SL, Oliveira EB, Daneluzzi JC, Moreira AC. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. Clinical Endocrinology. 1999;51(1):67-71.
23. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing syndrome: a meta-analysis. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2009;15(4):335-42.
24. Raff H. Salivary cortisol and the diagnosis of Cushing's syndrome: a coming of age. Endocrine. 2012;41(3):353-4.
25. Doi SA, Clark J, Russell AW. Concordance of the late night salivary cortisol in patients with Cushing's syndrome and elevated urine-free cortisol. Endocrine. 2013;43(2):327-33.
26. Elias PC, Martinez EZ, Barone BF, Mermejo LM, Castro M, Moreira AC. Late-night salivary cortisol has a better performance than urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(6):2045-51.
27. Carrasco CA, Garcia M, Goycoolea M, Cerda J, Bertherat J, Padilla O et al. Reproducibility and performance of one or two samples of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome using an automated immunoassay system. Endocrine. 2012;41(3):487-93.
28. Belaya ZE, Iljin AV, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Dzeranova LK et al. Diagnostic performance of late-night salivary cortisol measured by automated electrochemiluminescence immunoassay in obese and overweight patients referred to exclude Cushing's syndrome. Endocrine. 2012;41(3):494-500.
29. Zerikly RK, Amiri L, Faiman C, Gupta M, Singh RJ, Nutter B et al. Diagnostic characteristics of late-night salivary cortisol using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95(10):4555-9.
30. Erickson D, Singh RJ, Sathananthan A, Vella A, Bryant SC. Late-night salivary cortisol for diagnosis of Cushing's syndrome by liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay. Clinical Endocrinology. 2012;76(4):467-72.
31. Inder WJ, Dimeski G, Russell A. Measurement of salivary cortisol in 2012 - laboratory techniques and clinical indications. Clinical Endocrinology. 2012;77(5):645-51.
32. Castro M, Moreira AC. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2007;51(8):1191-8.
33. Raff H, Trivedi H. Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. Endocrine Connections. 2013;2(1):23-31.
34. Liu H, Bravata DM, Cabaccan J, Raff H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. Clinical Endocrinology. 2005;63(6):642-9.
35. Castro M, Elias LL, Elias PC, Moreira AC. A dose-response study of salivary cortisol after dexamethasone suppression test in Cushing's disease and its potential use in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. Clinical Endocrinology. 2003;59(6):800-5.
36. Deutschbein T, Unger N, Hinrichs J, Walz MK, Mann K, Petersenn S. Late-night and low-dose dexamethasone-suppressed cortisol in saliva and serum for the diagnosis of cortisol-secreting adrenal adenomas. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2009;161(5):747-53.
37. Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Sen K et al. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. Clinical Endocrinology. 2014;80(2):261-9.

38. Alexandraki KI, Grossman AB. Is urinary free cortisol of value in the diagnosis of Cushing's syndrome? Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity. 2011;18(4):259-63.
39. Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. Pediatrics. 2007;120(3):e575-86.
40. Chan LF, Storr HL, Grossman AB, Savage MO. Pediatric Cushing's syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2007;51(8):1261-71.
41. Deutschbein T, Broecker-Preuss M, Hartmann MF, Althoff R, Wudy SA, Mann K et al. Measurement of urinary free cortisol by current immunoassays: need for sex-dependent reference ranges to define hypercortisolism. Hormone and Metabolic Research. 2011;43(10):714-9.
42. Zilio M, Barbot M, Ceccato F, Camozzi V, Bilora F, Casonato A et al. Diagnosis and complications of Cushing's disease: gender-related differences. Clinical Endocrinology. 2014;80(3):403-10.
43. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler Jr. GB, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1998;83(4):1163-7.
44. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. Clinical Endocrinology. 1995;43(5):545-50.
45. Yanovski JA, Cutler Jr. GB, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. JAMA. 1993;269(17):2232-8.
46. Erickson D, Natt N, Nippoldt T, Young Jr. WF, Carpenter PC, Petterson T et al. Dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosis of mild hypercortisolism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007;92(8):2972-6.
47. Batista DL, Courcoutsakis N, Riar J, Keil MF, Stratakis CA. Severe obesity confounds the interpretation of low-dose dexamethasone test combined with the administration of ovine corticotrophin-releasing hormone in childhood Cushing syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(11):4323-30.
48. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, De Francia S, Zaggia B, Micossi I et al. The combined low-dose dexamethasone suppression corticotropin-releasing hormone test as a tool to rule out Cushing's syndrome. European Journal of Endocrinology/ European Federation of Endocrine Societies. 2008;159(5):569-76.
49. Valassi E, Swearingen B, Lee H, Nachtigall LB, Donoho DA, Klibanski A et al. Concomitant medication use can confound interpretation of the combined dexamethasone-corticotropin releasing hormone test in Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009;94(12):4851-9.
50. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2002;87(4):1640-5.
51. Arnaldi G, Tirabassi G, Papa R, Furlani G, Trementino L, Cardinaletti M et al. Human corticotropin releasing hormone test performance in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing state is enhanced by combined ACTH and cortisol analysis. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2009;160(6):891-8.
52. Malerbi DA, Mendonca BB, Liberman B, Toledo SP, Corradini MC, Cunha-Neto MB et al. The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. Clinical Endocrinology. 1993;38(5):463-72.
53. Malerbi DA, Fragoso MC, Vieira Filho AH, Brenlha EM, Mendonca BB. Cortisol and adrenocorticotropin response to desmopressin in women with Cushing's disease compared with depressive illness. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1996;81(6):2233-7.
54. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. ACTH and cortisol release following intravenous desmopressin: a dose-response study. Clinical Endocrinology. 1999;51(5):653-8.
55. Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, De Martino MC, De Martin M, Scacchi M et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. Clinical Endocrinology. 2007;66(2):251-7.
56. Tirabassi G, Faloia E, Papa R, Furlani G, Boscaro M, Arnaldi G. Use of the desmopressin test in the differential diagnosis of pseudo-Cushing state from Cushing's disease. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95(3):1115-22.
57. Tirabassi G, Papa R, Faloia E, Boscaro M, Arnaldi G. Corticotrophin-releasing hormone and desmopressin tests in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing state: a comparative study. Clinical Endocrinology. 2011;75(5):666-72.
58. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. Endocrine Reviews. 2005;26(6):775-99.
59. Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. Nature Reviews Endocrinology. 2011;7(5):301-10.
60. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005;90(5):3077-83.
61. Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005;90(10):5730-6.
62. Manetti L, Rossi G, Grasso L, Raffaelli V, Scattina I, Del Sarto S, et al. Usefulness of salivary cortisol in the diagnosis of hypercortisolism: comparison with serum and urinary cortisol. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2013;168(3):315-21.
63. Wallace EZ, Rosman P, Toshav N, Sacerdote A, Balthazar A. Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1980;50(1):46-51.
64. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Akker SA, Drake WM, Chew SL et al. The prevalence and characteristic features of cyclicity and variability in Cushing's disease. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2009;160(6):1011-8.
65. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2007;157(3):245-54.
66. Graham UM, Hunter SJ, McDonnell M, Mullan KR, Atkinson AB. A comparison of the use of urinary cortisol to creatinine ratios and nocturnal salivary cortisol in the evaluation of cyclicity in patients with Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013;98(1):E72-6.
67. Manenschijn L, Koper JW, van den Akker EL, de Heide LJ, Geerdink EA, de Jong FH et al. A novel tool in the diagnosis and follow-up of (cyclic) Cushing's syndrome: measurement of long-term cortisol in scalp hair. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012;97(10):E1836-43.
68. Isidori AM, Kaltsas GA, Grossman AB. Ectopic ACTH syndrome. Frontiers of Hormone Research. 2006;35:143-56.
69. Salgado LR, Machado MC, Cukiert A, Liberman B, Kanamura CT, Alves VA. Cushing's disease arising from a clinically nonfunctioning pituitary adenoma. Endocrine Pathology. 2006;17(2):191-9.
70. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. Nature Reviews Endocrinology. 2011;7(5):279-89.
71. Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;23 Suppl 1:S5-14.
72. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2008;37(1):135-49, ix.
73. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;23(5):607-23.
74. Sharma ST, Raff H, Nieman LK. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011;96(12):3687-94.
75. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. Science. 1981;213(4514):1394-7.
76. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler Jr. GB. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1993;77(5):1308-12.
77. Tani Y, Sugiyama T, Izumiyama H, Yoshimoto T, Yamada S, Hirata Y. Differential gene expression profiles of POMC-related enzymes, transcription factors and receptors between non-pituitary and pituitary ACTH-secreting tumors. Endocrine Journal. 2011;58(4):297-303.
78. Dahia PL, Ahmed-Shuaib A, Jacobs RA, Chew SL, Honegger J, Fahlbusch R et al. Vasopressin receptor expression and mutation analysis in corticotropin-secreting tumors. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1996;81(5):1768-71.
79. Machado MC, de Sa SV, Domenice S, Fragoso MC, Puglia Jr. P, Pereira MA et al. The role of desmopressin in bilateral and simultaneous inferior petrosal sinus sampling for differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. Clinical Endocrinology. 2007;66(1):136-42.
80. Messager M, Carriere C, Bertagna X, de Keyzer Y. RT-PCR analysis of corticotroph-associated genes expression in carcinoid tumours in the ectopic-ACTH syndrome. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2006;154(1):159-66.
81. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1960;20:1539-60.
82. Aytug S, Laws Jr. ER, Vance ML. Assessment of the utility of the high-dose dexamethasone suppression test in confirming the diagnosis of Cushing disease. Endocrine Practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2012;18(2):152-7.
83. Sharma ST, Nieman LK. Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2011;40(2):379-91, viii-ix.
84. Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, Lafferty A, Oldfield EH, Doppman J et al. Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003;88(4):1565-9.

85. Kasaliwal R, Sankhe SS, Lila AR, Budyal SR, Jagtap VS, Sarathi V et al. Volume interpolated 3D-spoiled gradient echo sequence is better than dynamic contrast spin echo sequence for MRI detection of corticotropin secreting pituitary microadenomas. Clinical Endocrinology. 2013;78(6):825-30.
86. Portocarrero-Ortiz L, Bonifacio-Delgadillo D, Sotomayor-Gonzalez A, Garcia-Marquez A, Lopez-Serna R. A modified protocol using half-dose gadolinium in dynamic 3-Tesla magnetic resonance imaging for detection of ACTH-secreting pituitary tumors. Pituitary. 2010;13(3):230-5.
87. Erickson D, Erickson B, Watson R, Patton A, Atkinson J, Meyer F et al. 3 Tesla magnetic resonance imaging with and without corticotropin releasing hormone stimulation for the detection of microadenomas in Cushing's syndrome. Clinical Endocrinology. 2010;72(6):793-9.
88. Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, DeVroom HL, Chang R, Oldfield EH. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013;98(6):2285-93.
89. Utz A, Biller BM. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2007;51(8):1329-38.
90. Gandhi CD, Meyer SA, Patel AB, Johnson DM, Post KD. Neurologic complications of inferior petrosal sinus sampling. AJNR American Journal of Neuroradiology. 2008;29(4):760-5.
91. Miller DL, Doppman JL, Peterman SB, Nieman LK, Oldfield EH, Chang R. Neurologic complications of petrosal sinus sampling. Radiology. 1992;185(1):143-7.
92. Deipolyi AR, Alexander B, Rho J, Hirsch JA, Oklu R. Bilateral inferior petrosal sinus sampling using desmopressin or corticotropic-releasing hormone: a single-center experience. Journal of Neurointerventional Surgery. 2014.
93. Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Passagia JG, Labat-Moleur F et al. Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: influence of catheter position and anatomy of venous drainage. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003;88(1):196-203.
94. Grant P, Dworakowska D, Carroll P. Maximizing the accuracy of Inferior petrosal sinus sampling: validation of the use of Prolactin as a marker of pituitary venous effluent in the diagnosis of Cushing's disease. Clinical Endocrinology. 2012;76(4):555-9.
95. Mulligan GB, Faiman C, Gupta M, Kennedy L, Hatipoglu B, Hui F et al. Prolactin measurement during inferior petrosal sinus sampling improves the localization of pituitary adenomas in Cushing's disease. Clinical Endocrinology. 2012;77(2):268-74.
96. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MI, Waguespack SG, Jimenez C et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. Cancer. 2011;117(19):4381-9.
97. Zemskova MS, Gundabolu B, Sinaii N, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M et al. Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95(3):1207-19.
98. Tsagarakis S, Christoforaki M, Giannopoulou H, Rondogianni F, Housianakou I, Malagari C et al. A reappraisal of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in patients with ectopic adrenocorticotropin Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003;88(10):4754-8.
99. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. 2010;11(2):117-26.
100. Moraes AB, Taboada GF, Carneiro MP, Neto LV, Wildemberg LE, Madi K et al. Utility of [(18)F] fluoro-2-deoxy-D: -glucose positron emission tomography in the localization of ectopic ACTH-secreting tumors. Pituitary. 2009;12(4):380-3.
101. Moreno-Fernandez J, Gutierrez-Alcantara C, Galvez Moreno MA, Jimenez-Reina L, Castano JP, Benito-Lopez P. Corticotrophin-dependent Cushing syndrome due to Sacrococcygeal Teratoma detected by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(9):3282-3.
102. Veit JA, Boehm B, Luster M, Scheuerle A, Rotter N, Rettinger G et al. Detection of paranasal ectopic adrenocorticotropic hormone-secreting pituitary adenoma by Ga-68-DOTANOC positron-emission tomography-computed tomography. The Laryngoscope. 2013;123(5):1132-5.
103. Sookur PA, Sahdev A, Rockall AG, Isidori AM, Monson JP, Grossman AB et al. Imaging in covert ectopic ACTH secretion: a CT pictorial review. European Radiology. 2009;19(5):1069-78.
104. Kastelan D, Dusek T, Kraljevic I, Aganovic I. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome is reversible following remission. Clinical Endocrinology. 2013;78(1):102-6.
105. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(7):2454-62.
106. Czepielewski MA, Rollin GA, Casagrande A, Ferreira NP. Criteria of cure and remission in Cushing's disease: an update. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2007;51(8):1362-72.
107. Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Takeshita A, Inoshita N, Ito J et al. Surgical management and outcomes in patients with Cushing disease with negative pituitary magnetic resonance imaging. World Neurosurgery. 2012;77(3-4):525-32.
108. Lonser RR, Wind JJ, Nieman LK, Weil RJ, DeVroom HL, Oldfield EH. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013;98(3):892-901.
109. Starke RM, Reames DL, Chen CJ, Laws ER, Jane Jr. JA. Endoscopic transsphenoidal surgery for cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission. Neurosurgery. 2013;72(2):240-7; discussion 7.
110. Liubinas SV, Porto LD, Kaye AH. Management of recurrent Cushing's disease. Journal of Clinical Neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2011;18(1):7-12.
111. Wagenmakers MA, Boogaarts HD, Roerink SH, Timmers HJ, Stikkelbroeck NM, Smit JW et al. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: a good and safe primary treatment option for Cushing's disease, even in case of macroadenomas or invasive adenomas. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2013;169(3):329-37.
112. Tritos NA, Schaefer PW, Stein TD. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 40-2011. A 52-year-old man with weakness, infections, and enlarged adrenal glands. The New England Journal of Medicine. 2011;365(26):2520-30.
113. Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. Clinical Endocrinology. 2002;56(1):25-31.
114. Patil CG, Veeravagu A, Prevedello DM, Katznelson L, Vance ML, Laws Jr. ER. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. Neurosurgery. 2008;63(2):266-70; discussion 70-1.
115. Valassi E, Biller BM, Swearingen B, Pecori Giraldi F, Losa M, Mortini P et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95(2):601-10.
116. Abdelmannan D, Selman WR, Arafah BM. Peri-operative management of Cushing's disease. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. 2010;11(2):127-34.
117. Abdelmannan D, Chaiban J, Selman WR, Arafah BM. Recurrences of ACTH-secreting adenomas after pituitary adenomectomy can be accurately predicted by perioperative measurements of plasma ACTH levels. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013;98(4):1458-65.
118. Srinivasan L, Laws ER, Dodd RL, Monita MM, Tannenbaum CE, Kirkeby KM et al. The dynamics of post-operative plasma ACTH values following transsphenoidal surgery for Cushing's disease. Pituitary. 2011;14(4):312-7.
119. Pendharkar AV, Sussman ES, Ho AL, Hayden Gephart MG, Katznelson L. Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment. Neurosurgical Focus. 2015;38(2):E13.
120. Romanholi DJ, Machado MC, Pereira CC, Danilovic DS, Pereira MA, Cescato VA et al. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. Clinical Endocrinology. 2008;69(1):117-22.
121. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, Kros JM, De Caro ML, Arvigo M et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004;89(5):2452-62.
122. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009;94(1):223-30.
123. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2010;163(5):709-16.
124. Manavela MP, Danilowicz K, Bruno OD. Macrocorticotropinoma shrinkage and control of hypercortisolism under long-term cabergoline therapy: case report. Pituitary. 2012;15 Suppl 1:33-6.
125. van der Hoek J, Lamberts SW, Hofland LJ. Preclinical and clinical experiences with the role of somatostatin receptors in the treatment of pituitary adenomas. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2007;156 Suppl 1:S45-51.
126. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(9):3121-31.
127. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. The New England Journal of Medicine. 2012;366(10):914-24.
128. Boscaro M, Bertherat J, Findling J, Fleseriu M, Atkinson AB, Petersenn S et al. Extended treatment of Cushing's disease with pasireotide: results from a 2-year, Phase II study. Pituitary. 2014;17(4):320-6.
129. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013;98(8):3446-53.
130. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. The New England Journal of Medicine. 2010;362(19):1846-8.
131. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(5):1623-30.
132. Valassi E, Crespo I, Gich I, Rodriguez J, Webb SM. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. Clinical Endocrinology. 2012;77(5):735-42.

133. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2008;158(1):91-9.
134. Feelders RA, de Herder WW, Neggers SJ, van der Lely AJ, Hofland LJ. Pasireotide, a multi-somatostatin receptor ligand with potential efficacy for treatment of pituitary and neuroendocrine tumors. Drugs of Today. 2013;49(2):89-103.
135. Heyn J, Geiger C, Hinske CL, Briegel J, Weis F. Medical suppression of hypercortisolemia in Cushing's syndrome with particular consideration of etomidate. Pituitary. 2012;15(2):117-25.
136. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2012;167(2):137-43.
137. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J et al. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2012;167(4):473-81.
138. Pozza C, Graziadio C, Giannetta E, Lenzi A, Isidori AM. Management Strategies for aggressive Cushing's Syndrome: from macroadenomas to ectopics. Journal of Oncology. 2012;2012:685213.
139. Fleseriu M. Medical management of persistent and recurrent cushing disease. Neurosurgery Clinics of North America. 2012;23(4):653-68.
140. Carmichael JD, Fleseriu M. Mifepristone: is there a place in the treatment of Cushing's disease? Endocrine. 2013;44(1):20-32.
141. Kamenicky P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011;96(9):2796-804.
142. Vilar L, Naves LA, Casulari LA, Azevedo MF, Albuquerque JL, Serfaty FM et al. Management of prolactinomas in Brazil: an electronic survey. Pituitary. 2010;13(3):199-206.
143. Vilar L, Naves LA, Machado MC, Bronstein MD. Medical combination therapies in Cushing's disease. Pituitary. 2015;18(2):253-62.
144. Barbot M, Albiger N, Koutroumpi S, Ceccato F, Frigo AC, Manara R et al. Predicting late recurrence in surgically treated patients with Cushing's disease. Clinical Endocrinology. 2013;79(3):394-401.
145. McCormack A, Kaplan W, Gill AJ, Little N, Cook R, Robinson B et al. MGMT expression and pituitary tumours: relationship to tumour biology. Pituitary. 2013;16(2):208-19.
146. Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E, Morange I, Figarella-Branger D, Dufour H et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. Clinical Endocrinology. 2012;76(6):769-75.
147. McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. European Journal of Clinical Investigation. 2011;41(10):1133-48.
148. Castillo V, Giacomini D, Paez-Pereda M, Stalla J, Labeur M, Theodoropoulou M et al. Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. Endocrinology. 2006;147(9):4438-44.
149. Labeur M, Paez-Pereda M, Arzt E, Stalla GK. Potential of retinoic acid derivatives for the treatment of corticotroph pituitary adenomas. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. 2009;10(2):103-9.
150. Paez-Pereda M, Kovalovsky D, Hopfner U, Theodoropoulou M, Pagotto U, Uhl E et al. Retinoic acid prevents experimental Cushing syndrome. The Journal of Clinical Investigation. 2001;108(8):1123-31.
151. Barahona Constanzo MJ, del Pozo Pico C. New prospects for drug treatment in Cushing disease. Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion. 2012;59(10):599-605.
152. Tritos NA, Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. Discovery Medicine. 2012;13(69):171-9.
153. Fernando MA, Heaney AP. Alpha1-adrenergic receptor antagonists: novel therapy for pituitary adenomas. Molecular Endocrinology. 2005;19(12):3085-96.
154. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(21):2866-74.
155. Calhoun DA, White WB, Krum H, Guo W, Bermann G, Trapani A et al. Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 2 trial. Circulation. 2011;124(18):1945-55.
156. Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Watson C, Plouin PF. Aldosterone synthase inhibition with LCI699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. Hypertension. 2010;56(5):831-8.
157. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, Zhang Y, Robinson P, Taylor A et al. LCI699, a potent 11beta-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(4):1375-83.
158. Losa M, Picozzi P, Redaelli MG, Laurenzi A, Mortini P. Pituitary radiotherapy for Cushing's disease. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:107-10.
159. Tritos NA, Biller BM. Medical management of Cushing's disease. Journal of Neuro-oncology. 2014;117(3):407-14.
160. Vance ML. Cushing's disease: radiation therapy. Pituitary. 2009;12(1):11-4.
161. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. Journal of Neurosurgery. 2000;93 Suppl 3:14-8.
162. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagnathan J, Jane Jr. JA, Oskouian R. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. Journal of Neuro-oncology. 2004;69(1-3):257-72.
163. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J, Hermans J, van Dulken H, Krans HM et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's syndrome: long-term results of unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation compared to transsphenoidal pituitary surgery. Clinical Endocrinology. 2000;52(4):427-35.
164. Alberda WJ, van Eijck CH, Feelders RA, Kazemier G, de Herder WW, Burger JW. Endoscopic bilateral adrenalectomy in patients with ectopic Cushing's syndrome. Surgical Endoscopy. 2012;26(4):1140-5.
165. Assie G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugue MA et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007;92(1):172-9.
166. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J et al. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013;98(10):3939-48.
167. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. The American Journal of Medicine. 2005;118(12):1340-6.
168. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2013;168(4):639-48.
169. Estrada J, Garcia-Uria J, Lamas C, Alfaro J, Lucas T, Diez S et al. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001;86(12):5695-9.
170. Dickerman RD, Oldfield EH. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery. Journal of Neurosurgery. 2002;97(6):1343-9.
171. Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013;98(4):1307-18.
172. Danet-Lamasou M, Asselineau J, Perez P, Vivot A, Nunes ML, Loiseau H et al. Accuracy of repeated measurements of late-night salivary cortisol to screen for early-stage recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery. Clinical Endocrinology. 2015;82(2):260-6.
173. Rutkowski MJ, Breshears JD, Kunwar S, Aghi MK, Blevins LS. Approach to the postoperative patient with Cushing's disease. Pituitary. 2015;18(2):232-7.
174. Karaca Z, Acmaz B, Acmaz G, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Aribas S et al. Routine screening for Cushing's syndrome is not required in patients presenting with hirsutism. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2013;168(3):379-84.
175. Fragoso MC, Alencar GA, Lerario AM, Bourdeau I, Almeida MQ, Mendonca BB et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. The Journal of Endocrinology. 2015;224(1):R31-43.
176. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005;90(8):4955-62.
177. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Canadas V, Albuquerque JL, Botelho CA et al. The role of non-invasive dynamic tests in the diagnosis of Cushing's syndrome. Journal of Endocrinological Investigation. 2008;31(11):1008-13.
178. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, Arruda MJ, Arahata CM, Moura ESL et al. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease. Pituitary. 2010;13(2):123-9.
179. Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketaconazole. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:111-5.

11 Adenomas Hipofisários Clinicamente não Funcionantes

Mariana Furieri Guzzo
Marcello Delano Bronstein

SUMÁRIO

Introdução

Os tumores hipofisários compreendem cerca de 15% de todas as neoplasias intracranianas. Dentre eles, destacam-se os adenomas hipofisários clinicamente não-funcionantes (ACNF), neoplasias benignas caracterizadas pela ausência clínica e bioquímica de hipersecreção hormonal. Entretanto, na avaliação imuno-histoquímica desses tumores, é encontrada positividade para LH e/ou FSH e/ou suas subunidades em aproximadamente 40 a 65% dos casos e, mais raramente, para outros hormônios, como ACTH (em aproximadamente 10% dos casos), GH, TSH e prolactina, enquanto cerca de 20 a 40% têm imuno-histoquímica negativa para todos os hormônios hipofisários, os chamados adenomas *null cell*[1].

Os ACNF também são classificados de acordo com o tamanho: microadenoma (menor que 1 cm de diâmetro), que compreende cerca de 50 a 60% dos casos e não tende ao crescimento tumoral; e macroadenoma (maior que 1 cm), que pode apresentar um crescimento discreto do volume tumoral ao longo dos anos. Já o carcinoma hipofisário é diagnosticado em menos de 0,2% de todos os tumores hipofisários[2].

Os sinais e sintomas dos ACNF são causados principalmente pelo seu efeito compressivo, com presença de cefaleia, defeitos no campo visual, classicamente pela compressão do quiasma ótico, levando ao quadro de hemianopsia bitemporal, encontrada sobretudo nos macroadenomas hipofisários, e o hipopituitarismo, com a deficiência de um ou mais hormônios hipofisários, dentre eles GH, LH/FSH, ACTH, TSH e prolactina[1].

Adicionalmente às deficiências hormonais, os portadores de macroadenomas não funcionantes também podem apresentar hiperprolactinemia, causada pela compressão da haste hipofisária, com consequente perda da inibição dopaminérgica hipotalâmica da secreção de prolactina pelas células lactotróficas normais[1,3]. Em geral, elevações modestas dos valores de prolactina (< 100 ng/mL) são vistas nos pacientes portadores de ACNF, e não necessariamente indicam prolactinoma[4].

Dentre os diagnósticos diferenciais, outros distúrbios que podem acometer a região selar incluem as lesões tumorais como os craniofaringiomas, cordomas, cistos da bolsa de Rathke, gliomas, meningiomas, germinomas, e raramente tumores metastáticos; e também doenças inflamatórias, como as hipofisites e doenças granulomatosas (sarcoidose, granulomatose de Wegener e histiocitose de células de Langerhans)[5].

Denomina-se incidentaloma hipofisário uma lesão previamente desconhecida localizada na sela túrcica, cujo diagnóstico foi feito por meio de um exame de imagem do crânio realizado durante a avaliação de sinais e sintomas relacionados ao sistema nervoso central ou traumatismo craniano[6].

Os indivíduos portadores de incidentalomas hipofisários devem ser avaliados por meio de detalhada história médica e exame físico em busca de evidências de alterações hormonais e sintomatologia relacionada ao efeito de massa. A avaliação laboratorial visa a detectar hipopituitarismo, principalmente nos macroincidentalomas, e síndromes de hipersecreção hormonal. A dosagem da prolactina e IGF-1 é prioritária, reservando-se a triagem para doença de Cushing em caso de suspeita clínica. Nos tumores próximos ou que comprimem o quiasma ótico à ressonância magnética (RM), deve ser realizada uma avaliação neuro-oftalmológica completa, mesmo na ausência de sintomas[6].

Tratamento cirúrgico dos ACNF

O tratamento de escolha para pacientes portadores de ACNF que requerem terapia é a cirurgia. A morbidade cirúrgica e a taxa de cura são extremamente dependentes da habilidade do cirurgião. Habitualmente, a preferência é pela cirurgia via transesfenoidal que apresenta baixa taxa de morbimortalidade. A inovação no campo da neurocirurgia, como o uso de técnicas endoscópicas, tem melhorado o desfecho cirúrgico dos macroadenomas hipofisários, entretanto, como alguns ACNF possuem significativa extensão extrasselar, a craniotomia pode ser necessária[1].

Os principais objetivos do tratamento dos ACNF são a reversão da sintomatologia do efeito de massa, como a perda visual, e o adequado controle tumoral a longo prazo. A indicação de cirurgia ocorre na presença de defeitos do campo visual (ou outras anormalidades oftalmológicas, como a oftalmoplegia) em virtude da compressão nervosa pelo tumor, mas frequentemente o quiasma ótico. Além disso, deve ser considerado o tratamento cirúrgico nos casos de incidentaloma hipofisário com crescimento tumoral significativo ao longo do seguimento, na presença de hipofunção hipofisária, e nas mulheres cujo tumor esteja próximo ao quiasma óptico e que desejam engravidar[3,6].

Após a cirurgia hipofisária, o seguimento clínico-radiológico torna-se fundamental, com reavaliação clínica e laboratorial dos eixos hormonais precoce e periodicamente. A reavaliação neuro-oftalmológica é fundamental nos portadores de alteração visual pré-operatória, repetindo-se essa avaliação junto com uma nova RM de sela túrcica, após 3 a 6 meses da cirurgia hipofisária, que também deve ser realizada em todos os pacientes operados[7].

Se o indivíduo portador de incidentaloma hipofisário não apresentar indicação para conduta cirúrgica, o seguimento clínico e radiológico deve ser instituído. A RM da sela túrcica deve ser repetida após 1 ano nos microincidentalomas, e após 6 meses nos macroincidentalomas. Na ausência de crescimento tumoral, nova RM selar deve ser realizada anualmente nos macroincidentalomas, e após 1 a 2 anos nos microincidentalomas, por um período de seguimento de aproximadamente 3 a 5 anos. Após este período, o intervalo pode ser aumentado progressivamente, caso a lesão esteja estável. A avaliação clínica e hormonal deverá ser repetida após 6 meses da inicial (nos macroincidentalomas), e depois anualmente. No entanto, o estudo neuro-oftalmológico somente deve ser realizado na presença de queixas visuais ou se o tumor se aproximar ou comprimir o nervo ou quiasma ótico durante o acompanhamento clínico-radiológico[6].

Tratamento clínico dos ACNF

Em contraste com a efetividade do tratamento medicamentoso para os adenomas produtores de prolactina e de GH, em geral o tratamento clínico dos ACNF é pouco eficaz, muito embora tenha sido identificada a presença dos diferentes subtipos dos receptores de dopamina (DR) e somatostatina (SSTR) em quantidades variáveis nos ACNF[8].

Poucos ensaios clínicos foram realizados para avaliar os potenciais efeitos dos análogos de somatostatina (SSA) em pacientes portadores de ACNF. Em uma metanálise publicada por Colao et al.[8], observou-se redução tumoral em apenas 5% dos casos após o uso de SSA, sendo que a grande maioria dos pacientes permaneceu com remanescente tumoral estável ao longo do seguimento (média de 6 meses). Por outro lado, nesta mesma metanálise, foi evidenciada uma redução tumoral em cerca de 27% dos portadores de ACNF após o uso de agonistas dopaminérgicos (DA) (média de 12 meses).

Pivonello et al.[9] demonstraram que, após 1 ano de tratamento com cabergolina (3 mg/semana), houve uma redução (maior que 25% do volume tumoral) em 56% dos pacientes portadores de ACNF, sendo esta redução diretamente relacionada à presença da isoforma curta do DR2.

É necessário o desenvolvimento de tratamentos medicamentosos mais eficazes para os ACNF, principalmente naqueles que apresentam remanescentes tumorais após a cirurgia. Tanto SSA quanto DA demonstraram alguma eficácia em pacientes selecionados, sendo os DA mais eficazes na estabilização do tumor, assim como na redução tumoral. No entanto, são necessários estudos placebo-controlados de longo prazo para sugerir o uso dos SSA ou DA ou uma combinação deles, preferencialmente correlacionando com a expressão dos seus respectivos receptores de membrana. Portanto, em termos práticos, a utilização destas medicações em pacientes portadores de ACNF ainda não mostrou uma eficácia apreciável[8,9].

Radioterapia nos ACNF

Nos últimos anos, tem sido questionado se a irradiação é necessária para todos os pacientes portadores de ACNF que apresentam remanescentes tumorais após cirurgia. Embora alguns pacientes com macroadenoma possam ter recorrência do tumor após o procedimento cirúrgico isolado, poucos terão sintomas clinicamente relevantes. Se administrado adequadamente, as complicações locais da irradiação, os quais incluem danos ao quiasma ótico ou outras estruturas centrais, são raros[3].

No entanto, a radioterapia não é isenta de efeitos deletérios. Além de elevar a incidência de hipopituitarismo em diferentes graus, também pode induzir o aparecimento de uma segunda neoplasia intracraniana, doença vascular cerebral e efeitos negativos sobre a cognição. Estas considerações levaram muitos especialistas a evitar esta modalidade de tratamento, indicando-a somente na presença de recorrência tumoral significativa, principalmente diante de evidências prévias de crescimento tumoral, visto que a irradiação pode estabilizar ou até mesmo regredir a lesão tumoral. Entretanto, ainda não está claro se a radiocirurgia estereotáxica (*gamma knife* e outros) oferece uma verdadeira vantagem em relação à radiote-

rapia fracionada convencional em termos de eficácia e redução de complicações[3].

Referências bibliográficas

1. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3717-26.
2. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(4):447-60.
3. Jaffe CA. Clinically non-functioning pituitary adenoma. Pituitary. 2006;9:317-21.
4. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. Clin Endocrinol. 2006;65:524-29.
5. Glezer A, Paraiba DB, Bronstein MD. Rare sellar lesions. Endocrinol Metab Clin N Am. 2008;37:195-211.
6. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD et al. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):894-904.
7. Greenman Y, Stern N. How should a nonfunctioning pituitary macroadenoma be monitored after debulking surgery? Clinical Endocrinology. 2009;70:829-32.
8. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. Endocrine-Related Cancer. 2008;15:905-15.
9. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, Di Somma C, Cappabianca P et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1674-83.

Doenças da Hipófise Posterior 12

Madson Queiroz de Almeida

SUMÁRIO

Diabete insípido

Diabete insípido pertence ao espectro de doenças caracterizadas por poliúria e polidipsia, alterações de origem genética ou adquiridas decorrentes da secreção inadequada do hormônio antidiurético (ADH, também denominado arginina vasopressina – AVP) ou de defeito na resposta renal ao AVP, o que resulta clinicamente em poliúria hipotônica (geralmente excede 50 mL/kg) e polidipsia compensatória. Nesse quadro, a densidade e osmolalidade urinárias encontram-se em níveis inferiores a 1.010 e 300 mOsm/kg, respectivamente[1].

Em condições fisiológicas, a homeostase de água é regulada por um sistema controlado por AVP que depende essencialmente do volume sanguíneo arterial e da osmolalidade plasmática, mantida dentro de uma estreita faixa entre 280 e 295 mOsm/kg, apesar das amplas variações no consumo e na eliminação de água. O balanço hídrico é normalmente obtido por meio dos mecanismos que regulam a ingestão e a excreção de água, bem como pelo mecanismo renal de concentração urinária[2].

Secreção, regulação e ação do AVP

A vasopressina é sintetizada como um pré-hormônio pelos neurônios magnocelulares dos núcleos hipotalâmicos supraópticos e paraventriculares. A molécula precursora da vasopressina, a pré-pró-vasopressina, é codificada pelo gene *AVP-NPII* localizado no cromossomo 20p13. A pré-pró-vasopressina sofre uma clivagem proteolítica no retículo endoplasmático, onde perde o peptídio sinalizador e torna-se pró-vasopressina. Esta é transportada através do trato supraóptico e armazenada em grânulos secretores na neuro-hipófise, com posterior liberação dos três peptídios (vasopressina, NP-II e glicoproteína) na corrente sanguínea[3].

Os principais reguladores da secreção de vasopressina são os osmorreceptores e os receptores de volume ou barorreceptores. No Quadro 1 estão listadas as substâncias estimulatórias e inibitórias da secreção de vasopressina[4]. Os osmorreceptores são extremamente sensíveis às oscilações osmóticas e variações mínimas da osmolalidade plasmática (1 a 2%) e são capazes promover alterações na secreção de AVP.

O AVP ativa os receptores renais de vasopressina-2 (V2R) na membrana basolateral das células principais e aumenta a permeabilidade tubular a fluidos via fosforilação induzida por AMPc e inserção de canais de água aquaporina 2 (AQP2) na membrana apical[1]. A sede funciona como um importante mecanismo de resgaste, tornando-se uma ferramenta indispensável quando a secreção de AVP ou a capacidade de concentração renal não conseguem manter a homeostase de água. Nessa situação, a sensação de sede é fundamental para manter a osmolalidade plasmática na faixa normal[4].

Causas de poliúria hipotônica

O espectro clínico das doenças caracterizadas por poliúria hipotônica inclui (Quadro 2)[1]:

- Diabete insípido central (neurogênico ou hipotalâmico): deficiência parcial ou total do AVP.
- Diabete insípido nefrogênico: resistência renal à ação antidiurética do AVP.
- Polidipsia primária: bloqueio da secreção do AVP por ingestão excessiva de água.
- Diabete insípido gestacional: alteração transitória devido à metabolização excessiva do AVP por vasopressinases placentárias.

Quadro 1. Drogas ou condições estimulatórias e inibitórias da secreção ou ação do AVP

SECREÇÃO	
Estímulo	**Inibição**
Acetilcolina	Álcool
Angiotensina II	Drogas alfa-adrenérgicas
Barbitúricos	Fenitoína
Carbamazepina	
Drogas beta-adrenérgicas	
Histamina	
Hipercapnia, hipóxia	
Metoclopramida	
Morfina e análogos narcóticos	
Nicotina	
Vincristina, ciclofosfamida	
AÇÃO	
Aumento	**Redução**
Anti-inflamatórios não esteroides	Demeclociclina, lítio
Carbamazepina	Drogas alfa-adrenérgicas
Clorpropamida	Hipercalcemia, hipocalemia

Quadro 2. Causas de diabete insípido (DI)

DI central

1. Familial
- Autossômico dominante: mutações do gene *AVP-NPII*
- Autossômico recessivo: DIDMOAD ou síndrome de Wolfram
- Associado a malformações cerebrais: síndrome de Laurence-Moon-Biedl, displasia septo-óptica, microcefalia, hidrocefalia etc.

2. Adquirido
- Idiopático
- Traumático e/ou pós-cirúrgico
- Tumores: craniofaringioma, astrocitoma, germinoma, meningioma, hamartoma, adenoma hipofisário com extensão suprasselar, tumor de haste, linfoma, metástases
- Granulomatoses: sarcoidose, histiocitose, tuberculose etc.
- Autoimune: neuro-hipofisite e/ou infundibulite linfocítica
- Infecções: encefalite viral; meningite viral, bacteriana ou fúngica; toxoplasmose e infecção por citomegalovírus congênitas
  a) Outras lesões da região hipotálamo-hipofisária: aneurismas, vasculite, malformações

DI nefrogênico

1. Familial
- Doença recessiva ligada ao cromossomo X
- Doença autossômica recessiva ou dominante

2. Adquirido
- Doenças renais: insuficiência renal crônica, pielonefrite crônica, necrose tubular aguda, pós-uropatia obstrutiva, pós-transplante, doença policística
- Metabólico: hipocalemia, hipercalcemia
- Drogas: demeclociclina, lítio, cisplatina, gentamicina, metoxiflurano, rifampicina, contrastes radiológicos, gliburida, lobenzarite, foscarnete
- Doenças sistêmicas com comprometimento renal: anemia falciforme, cistinose, sarcoidose, mieloma múltiplo, síndrome de Sjögren

Diabete insípido central (DIC)

Diabete insípido central, neurogênico ou hipotalâmico constitui a etiologia mais frequente de diabete insípido e resulta da destruição ou degeneração dos neurônios magnocelulares secretores de AVP localizados nos núcleos hipotalâmicos supra-ópticos e paraventriculares[5]. Poliúria, polidipsia e sede intensa são os principais sintomas de DI. A percepção de poliúria somente ocorre com diurese maior que 3 litros por dia. O volume urinário varia de cerca de 5 L nas formas parciais até 15 L, podendo ultrapassar 20 L. Sintomas neurológicos como confusão mental e coma decorrentes da hiperosmolalidade podem estar presentes se o paciente tiver comprometimento de percepção da sede ou alteração do nível de consciência.

Diabete insípido central adquirido

A etiologia do DI pode ser familial ou secundária a malformações, autoimune, infiltrativa (neoplásica ou relacionada a histiocitose) ou decorrente de processos traumáticos (Quadro 2). Craniofaringiomas e germinomas constituem 50% dos casos de DIC de origem tumoral (Figura 1). Lesões metastáticas para hipófise (principalmente carcinoma de mama e pulmão) acometem preferencialmente a neuro-hipófise.

A etiologia de DI permanece desconhecida em 15 a 50% dos pacientes, sendo classificada como idiopática[6]. O diagnóstico clínico de diabete insípido idiopático só pode ser estabelecido após eliminação da hipótese de qualquer lesão orgânica da região hipotálamo-hipofisária por meio de estudo de imagem com ressonância magnética (RM). Autoanticorpos circulantes contra vasopressina foram detectados em 23 a 75% de pacientes jovens com DIC, indicando que uma etiologia autoimune pode ser responsável pela maioria dos casos considerados idiopáticos[7]. A história familial de doenças autoimunes ou a presença de espessamento da haste hipofisária na RM sugerem fortemente a hipótese de DI autoimune. Contudo, as causas de DIC em uma grande parcela de indivíduos jovens permanecem desconhecidas[8].

DIC ocorre em 30% dos pacientes submetidos à cirurgia transesfenoidal, principalmente de caráter transitório em decorrência da manipulação da glândula. Adenomas hipofisários raramente causam DIC como quadro clínico inicial. Diferentes padrões de liberação de ADH podem ser observados no pós-operatório de cirurgia transesfenoidal: 31% dos pacientes apresentam poliúria pós-operatória imediata; 17% evoluem com DIC no terceiro dia e 6% no sétimo dia; 3,5% apresentam poliúria transitória seguida de hiponatremia transitória; 5,2% manifestam hiponatremia transitória dentro de dez dias após a cirurgia e em 1,1% observa-se o padrão trifásico[9]. Este padrão compreende: *primeira fase* caracterizada pela redução da produção de AVP, levando a poliúria e polidip-

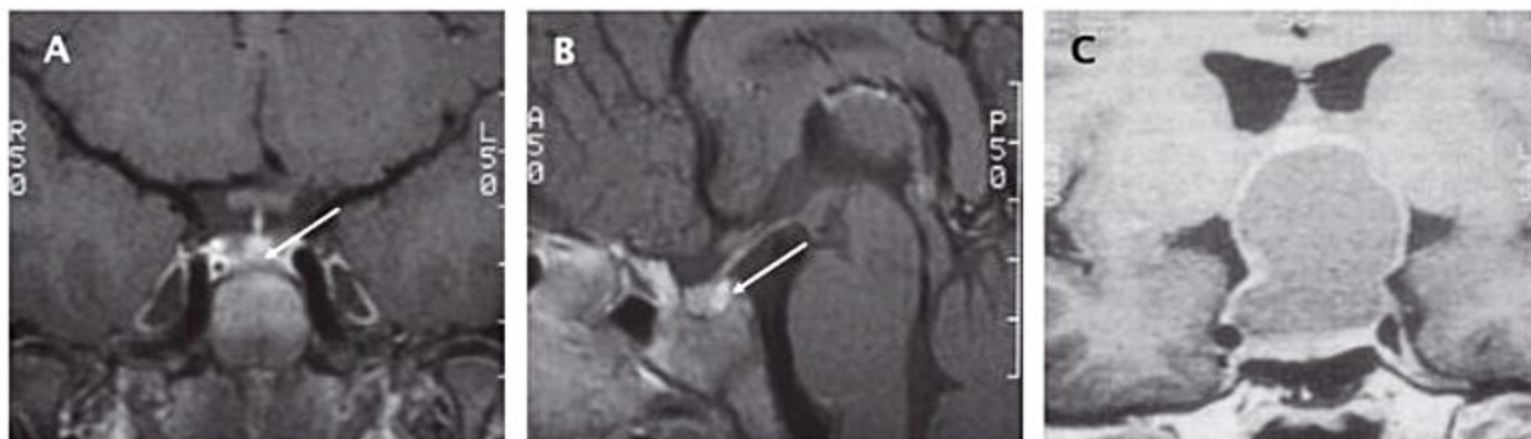



Figura 1. Ressonância magnética (RM) de hipófise. (A) corte coronal T1, (B) corte sagital T1, mostrando o sinal brilhante da neuro-hipófise (seta). RM de hipófise – (C) corte coronal T1 – de um paciente com craniofaringioma (lesão cística volumosa com expansão suprasselar).

sia acentuadas com duração de algumas horas até 5 a 6 dias; *segunda fase* com liberação do AVP estocado nos neurônios lesados, levando a antidiurese e hiponatremia; e *terceira fase* com retorno do quadro de DIC, geralmente dentro de 10 a 14 dias após cirurgia ou evento traumático, podendo ser de caráter transitório ou permanente.

Diabete insípido central hereditário

Defeitos genéticos na síntese de AVP são tipicamente herdados de forma autossômica dominante e causados por mutação no gene *AVP-NPII*, mas herança autossômica recessiva também já foi descrita[10,11]. DI familial com herança autossômica dominante corresponde a aproximadamente 1% dos casos de DIC e o quadro clínico se instala usualmente entre 1 e 6 anos de idade. A expressão clínica (polidipsia e poliúria) é variável em gravidade na mesma família. DIC familial está frequentemente associada à perda do hipersinal da neuro-hipófise em T1 na RM.

O gene *AVP-NPII*, localizado no cromossomo 20p13, possui três exons que codificam a pré-pró-AVP[12]. As mutações acarretam um defeito no processamento da pré-pró-AVP. Em consequência, o precursor pré-pró-AVP mutante não é processado e dimerizado, sendo retido no retículo endoplasmático, onde se acumula e leva à lesão neuronal[12].

A síndrome de Wolfram ou DIDMOAD tem herança autossômica recessiva e está associada a diabete melito, atrofia óptica, surdez neurológica e anormalidades do trato urinário. As crianças afetadas apresentam diabete melito e atrofia óptica nos primeiros anos de vida. Após a segunda década, manifestam o quadro de DI central e surdez neurossensorial, além de apresentarem uma progressiva dilatação do trato urinário e alterações neurológicas (nistagmo, ataxia, hiporreflexia, redução de paladar e olfato). Essa síndrome é causada por mutações no gene wolframina, localizado no cromossomo 4p16.1[13].

Diagnóstico

A investigação de DI está indicada nas seguintes situações (Figura 1):

- Poliúria (volume urinário > 30 mL/kg de peso) com urina hipotônica (osmolalidade < 300 mOsm/kg ou densidade urinária < 1.010).
- Pacientes que pertencem a famílias com mais de um membro com DI.
- Pacientes que utilizam drogas que possam alterar a síntese ou a ação da vasopressina (lítio, anfotericina, rifampicina etc.).
- Alterações eletrolíticas relacionadas à alteração dos mecanismos de concentração urinária (hipocalemia e hipercalcemia).
- Enurese noturna.

Para estabelecer o diagnóstico de DI é necessário determinar a capacidade renal de concentrar a urina em resposta a um estímulo fisiológico[2]. Na presença de hipernatremia e poliúria, não é necessário realizar a prova de concentração, pois já é possível afastar o diagnóstico de polidipsia primária. Nesse caso, a administração de AVP exógeno (p. ex., DDAVP, um análogo sintético) permite avaliar a resposta renal ao DDAVP e diferenciar DIC de DI nefrogênico (Figura 2).

O sódio plasmático estará dentro da normalidade na maioria dos pacientes que apresenta o mecanismo compensatório da sede preservado. Nessa situação, um teste de desidratação ou prova de concentração é indicado tanto para o diagnóstico de DI como para estabelecer a etiologia. O objetivo da prova de deprivação hídrica é avaliar a capacidade de concentração urinária em resposta a um aumento da osmolalidade plasmática induzido por desidratação, com subsequente avaliação da capacidade de concentração renal em resposta ao DDAVP. A ingestão hídrica é permitida na noite anterior, porém deve-se orientar o paciente a não ingerir água em excesso. O teste é iniciado às 8 horas, pesando o paciente e determinando a

Prova de concentração

■ Urina concentrada ■ Aumento < 10% na OsmU após teste com DDAVP	■ Urina não concentrada ■ Aumento > 50% na OsmU após teste com DDAVP	■ Urina não concentrada ■ Aumento < 10% na OsmU após teste com DDAVP	■ Urina pouco concentrada ■ Aumento < 50% na OsmU após teste com DDAVP
Polidipsia primária	DI central	DI nefrogênico	DI parcial

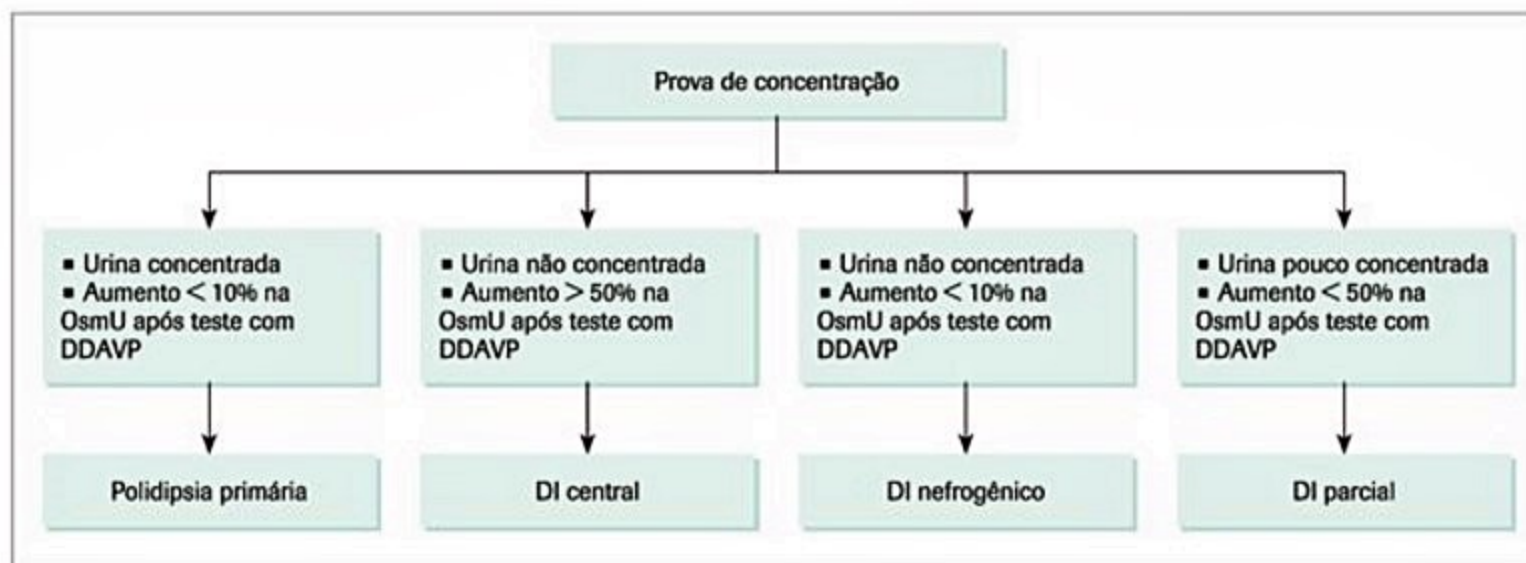



Figura 2. Investigação diagnóstica em um paciente com poliúria hipotônica.
PP: polidpsia primária; DI: diabete insípido; RM: ressonância magnética; OsmP: osmolalidade plasmática; OsmU: osmolalidade urinária.

OmsP e OsmU basais. O paciente é submetido a uma dieta seca sem líquidos por oito horas. Deve-se pesar o paciente e determinar a osmolalidade urinária (OsmU) e o volume urinário a cada duas horas. Após as oito horas, determina-se a osmolalidade plasmática (OsmP).

O teste deve ser interrompido nas seguintes situações: perda de 3 a 5% de peso corporal; OsmU em duas a três amostras consecutivas, coletadas a intervalos de uma hora, diferindo em menos de 10%; sódio plasmático superior a 150 mEq/L. Após a suspensão da prova, realiza-se o teste da desmopressina com DDAVP intramuscular ou intravenoso (1 µg) ou intranasal (10 µg). Após quatro horas, coleta-se uma amostra de urina para determinação da OsmU. Durante esta fase o paciente pode ingerir até 1,5 a 2 vezes o volume de urina eliminado durante a fase de desidratação se a sede for intolerável. Em indivíduos normais, a OsmU é 2 a 4 vezes maior que a OsmP (OsmP normal: 285 a 295 mOsm/kg) e não se eleva acima de 10% após a administração de DDAVP. Pacientes com polidipsia primária respondem similarmente ao indivíduo normal. Pacientes com DI central grave apresentam, ao final da prova, baixa OsmU (< 300 mOsm/kg) e alta OsmP (> 295 mOsm/kg) e concentração urinária maior que 750 mOsm/kg após a administração de DDAVP (incremento > 50%). Pacientes com DI nefrogênico apresentam OsmU inferior a 300 mOsm/kg após a desidratação e incremento menor que 10% na OsmU após DDAVP. A grande dificuldade diagnóstica está em interpretar os casos de defeitos parciais na secreção ou ação do DDAVP (incremento na OsmU após DDAVP entre 10 e 50%)[1].

O teste de infusão salina consiste na infusão de NaCl 3% (0,1 ml/kg/min) até que a OsmP alcance o nível de 295 mOsm/L aproximadamente após 1 a 2 horas. O AVP é dosado antes e ao final do teste. Em pacientes com DIC, os valores de AVP estão baixos ou inapropriadamente normais (< 5 pg/mL) no início e final do teste. Nos casos de DI nefrogênico, o AVP permanece elevado (> 5 pg/mL) no início e final do teste. Na polidipsia primária, os valores de AVP estão bloqueados e se elevam para valores acima de 5 pg/mL. No entanto, as determinações do AVP são pouco reprodutíveis, o que constitui o principal problema para a realização desse teste[2].

A avaliação radiológica do sistema nervoso central com RM da região hipotálamo-hipofisária deve ser realizada em todos os pacientes com diagnóstico de diabete insípido central[14]. A neuro-hipófise é observada na RM como um hipersinal em T1 (Figura 1) em aproximadamente 80% dos indivíduos normais, estando ausente na maioria dos pacientes com DI hipotalâmico. O hipersinal da neuro-hipófise pode estar presente no início do quadro de DIC, desaparecendo durante a progressão da doença.

Tratamento

O tratamento do DI central consiste na reposição com o análogo sintético da vasopressina, a desmopressina (DDAVP, 1-deamino-8-d-monoacetato de argininavasopressina triidratada)[2]. Este análogo apresenta uma atividade antidiurética mais prolongada e uma reduzida atividade pressora. O início da ação da desmopressina ocorre em aproximadamente uma hora. O DDAVP está disponível para administração intranasal, oral e intravenosa[15]. A apresentação intranasal existe em *spray* (10 µg/*puff*) e em solução nasal. A dose de DDAVP com o uso da solução intranasal é graduada através de um tubo plástico flexível, que é então usado para soprar a solução para o nariz. Recomenda-se iniciar o uso com uma dose baixa de DDAVP (5 µg 1 ou 2x/dia) para evitar intoxicação hídrica e hiponatremia. Essa dose inicial corresponde a um a dois *puffs* na apresentação em *spray* ou 0,05 a 0,1 mL da solução nasal. O DDAVP pode ser administrado na forma de comprimidos por via oral, contudo a baixa absorção e alta intolerância tornam essa via de administração pouco viável clinicamente.

O DDAVP para uso parenteral é fornecido em solução contendo 4 mg/mL de acetato de desmopressina em

ampolas de 1 mL. A via parenteral subcutânea é indicada principalmente no pós-operatório de cirurgia transesfenoidal. A dose é aproximadamente 0,5 mg (1/8 da ampola) se o paciente apresenta sede intensa ou poliúria. Embora pouco utilizados atualmente, a ação do DDAVP pode ser potencializada pela associação com clorpropamida, carbamazepina ou clofibrato. Os principais efeitos colaterais associados ao uso do DDAVP são cefaleia, náusea, rubor facial e dores abdominais.

Polidipsia primária

A polidipsia primária é causada pela ingestão excessiva de água, não estando associada a defeitos na secreção ou ação do AVP, e constitui o principal diagnóstico diferencial de DI. Os pacientes com polidipsia primária podem apresentar um defeito no mecanismo da sede ou aumento do limiar de sensibilidade (DI dipsogênico) e polidipsia psicogênica, frequente em doenças psiquiátricas. Como a polidipsia dipsogênica pode ser causada pelas mesmas lesões hipotalâmicas associadas ao DIC, é essencial realizar RM em todos os pacientes antes de assumir o diagnóstico de polidipsia psicogênica ou idiopática[1].

Diabete insípido gestacional

DI gestacional é causado por um aumento do metabolismo de AVP decorrente da produção de uma peptidase aminoterminal que rapidamente degrada o AVP, mas não a desmopressina[1]. A poliúria usualmente surge no terceiro trimestre e desaparece espontaneamente após o parto. Embora a remissão espontânea ocorra entre 2 e 3 semanas após o parto, uma avaliação diagnóstica para excluir outras causas deve ser realizada. O tratamento é realizado com DDAVP e não contraindica a amamentação.

Diabete insípido nefrogênico

DI nefrogênico resulta de uma resistência renal à ação antidiurética do AVP, podendo ser causado por condições hereditárias ou adquiridas (Quadro 2)[16]. No DI nefrogênico hereditário, 90% dos casos são causados por uma herança recessiva ligada ao cromossomo X por mutação no gene do receptor de AVP (*V2R*) localizado no lócus X_q28[17,18]. Somente 10% dos defeitos congênitos são causados por mutações autossômicas no gene *AQP2*[1].

Geralmente a sintomatologia aparece com três semanas de vida. A poliúria é dificilmente reconhecida durante o período em que a criança usa fraldas e geralmente o que chama a atenção é a falência no desenvolvimento neuropsicomotor. Ao diagnóstico, as crianças estão geralmente desnutridas, com pele seca, ausência de lágrimas e transpiração. A avaliação radiológica do trato urinário revela intensa dilação dos ureteres com hidronefrose e dilatação vesical. O diagnóstico é feito na presença de aumento da OsmP acompanhada de excreção contínua de urina hipotônica mesmo após a administração de vasopressina[16].

A forma adquirida constitui a causa mais frequente de DI e pode ser decorrente de doenças renais ou sistêmicas, alterações metabólicas ou induzida por drogas (Quadro 2). Nas doenças renais crônicas, pode haver acometimento dos túbulos distais e coletores com incapacidade de manutenção da hipertonicidade medular e diurese osmótica[16]. A hipocalemia e hipercalcemia levam a uma redução transitória na expressão dos canais de água AQP2[19]. Várias drogas estão associadas com o desencadeamento de DI nefrogênico: dimetiltetraciclina, os hipoglicemiantes orais glibenclamida e glibirida, alguns anestésicos voláteis como o metoxifluorano (por lesão renal) e o carbonato de lítio[20].

Tratamento

No DI nefrogênico adquirido, deve-se prioritariamente tratar a condição desencadeante da resistência ao ADH. A depleção suave de volume com diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida 25 mg 2x/dia) associada à restrição salina pode reduzir o volume urinário em 50 a 70%. A resposta aos diuréticos tiazídicos pode ser potencializada pela terapia combinada com diuréticos poupadores de potássio (amilorida 10 mg/dia). Em pacientes com nefrotoxicidade induzida pelo lítio, o bloqueio dos canais de sódio pelos diuréticos poupadores de potássio impede que o lítio filtrado penetre nas células tubulares e interfira na produção de AMPc. Outra alternativa terapêutica é o uso de anti-inflamatórios não esteroides (indometacina 100 a 150 mg/dia)[16].

Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)

A síndrome da secreção inapropriada da vasopressina (SIADH) é um distúrbio caracterizado pelo prejuízo na eliminação renal de água determinado pela incapacidade de suprimir a secreção do hormônio antidiurético. Dessa forma, as concentrações plasmáticas de vasopressina estão normais ou elevadas em situações nas quais deveriam estar suprimidas[2,21]. A SIADH é a causa mais comum de hipo-osmolalidade euvolêmica, além de constituir a etiologia mais frequente de hipo-osmolalidade plasmática na prática clínica, sendo responsável por 20 a 40% dos casos[21].

Etiologia

Os níveis elevados de ADH podem ser classificados como decorrentes de hipersecreção da hipófise posterior ou de secreção paraneoplásica ou ectópica de vasopressina. Na maioria dos casos de SIADH, a secreção de vasopressina se origina da hipófise posterior. Os agentes causais da SIADH podem ser divididos em cinco grupos etiológicos mais relevantes: tumores, doenças do sistema nervoso central (SNC), doenças pulmonares, drogas e outras causas.

A etiologia mais frequente da SIADH é tumoral. O câncer de pulmão, principalmente o de células pequenas (*oat cell*), é o mais frequentemente associado, estando presente em até 11% dos pacientes[22]. Causas menos frequentes de secreção ectópica de AVP incluem adenocarcino-

ma de duodeno ou pâncreas e neuroblastoma olfatório. Distúrbios do SNC de origem variada como neoplásicos, vasculares (hemorragia subaracnóidea, acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico), traumáticos (traumatismo craniano, transecção hipofisária) ou infecciosos (meningite, encefalite etc.) podem causar SIADH. A hiponatremia associada a hemorragia intracraniana ou outro evento neurológico grave pode também ser causada pela síndrome cerebral perdedora de sal, que deve ser diferenciada da elevação inapropriada de ADH[23].

Doenças pulmonares, particularmente pneumonia (viral, bacteriana ou tuberculosa) podem levar a SIADH, embora o mecanismo etiológico responsável não tenha sido elucidado. Uma liberação inapropriada de ADH pode também ser observada mais raramente na asma, atelectasia, insuficiência respiratória aguda ou no pneumotórax[24].

Inúmeros fármacos podem causar SIADH por estimularem a secreção de ADH ou potencializarem sua ação sobre os ductos coletores renais. Entre as medicações mais comumente associadas com SIADH, destacam-se a clorpropamida, a carbamazepina e seu derivado oxcarbamazepina, além de altas doses de ciclofosfamida intravenosa. Outras drogas utilizadas em tratamentos oncológicos podem estar associadas à SIADH, como vincristina, vimblastina, cisplatina, metotrexato, interferon, entre outras. Em pacientes idosos, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (sertralina, fluoxetina, paroxetina, escitalopram) constituem uma causa relevante de SIADH. Outras drogas relacionadas à SIADH utilizadas comumente são bromocriptina, valproato de sódio, amiodarona e ciprofloxacina[24].

Hiponatremia é uma complicação tardia frequente da cirurgia transesfenoidal[23] que ocorre em 21 a 35 % dos casos. A redução nas concentrações plasmáticas de sódio é mais grave do 6º ao 11º dia de pós-operatório. A hiponatremia pode se manifestar de forma isolada ou ser seguida por uma deficiência permanente de ADH, caracterizando a segunda fase da resposta trifásica clássica na instalação do quadro de diabete insípido, que pode ocorrer após lesão da haste hipofisária. O mecanismo mais provável é a degeneração retrógada dos neurônios magnocelulares, com necrose celular e liberação de vasopressina.

Quadro clínico

A hipo-osmolalidade pode apresentar manifestações inespecíficas como fraqueza, adinamia, anorexia, fadiga e mal-estar. As manifestações neurológicas podem variar grandemente desde sintomas suaves (cefaleia e náusea) a distúrbios mais relevantes (confusão, desorientação, déficits neurológicos focais, convulsão e coma), costumam ser progressivas e dependentes da concentração plasmática de sódio e da velocidade de instalação da hiponatremia. Os pacientes com SIADH crônica, em decorrência da retenção hídrica, geralmente ganham 3 kg em água corporal; no entanto, apesar da expansão volêmica, não desenvolvem edema. Na SIADH a regra é a euvolemia, o que a difere das outras causas de hiponatremia secundárias à depleção de sal (doença de Addison ou terapia com diuréticos).

Diagnóstico

Os critérios clínicos necessários para o diagnóstico dessa síndrome são basicamente os mesmos desde a descrição do primeiro caso por Bartter e Schwartz em 1967[21]:

- Diminuição efetiva da OsmP (< 275 mOsm/kg) – devem ser excluídas a pseudo-hiponatremia e a hiperglicemia.
- Concentração urinária inapropriada (OsmU > 100 mOsm/kg com função renal normal) em relação ao nível de OsmP.
- Euvolemia clínica, definida pela ausência de sinais de hipovolemia (hipotensão postural, taquicardia e mucosas secas) ou hipervolemia (edema subcutâneo e ascite).
- Natriurese elevada com ingestão normal de água e sal.
- Ausência de outra causa potencial de hipo-osmolalidade, como hipotireoidismo, insuficiência da suprarrenal e uso de diurético.

Diagnóstico diferencial

Nos pacientes submetidos a neurocirurgia ou que sofreram trauma craniano, a SIADH deve ser diferenciada da síndrome cerebral perdedora de sal (SCPS). A SCPS tem sido considerada uma causa relevante de hiponatremia nesse grupo de pacientes, ocorrendo tipicamente nos primeiros dez dias após o evento neurológico. A fisiopatologia dessa síndrome é provavelmente relacionada à liberação de um fator que interfere na reabsorção tubular de sódio. Os hormônios natriuréticos candidatos incluem o peptídio atrial natriurético e o peptídio natriurético cerebral[25]. Caracteristicamente, observa-se diminuição do volume extracelular e hiponatremia com natriurese. Os achados laboratoriais são semelhantes aos da SIADH: hiponatremia com uma concentração urinária inapropriadamente elevada, além de hipouricemia em vários casos. Uma importante diferença entre essas síndromes é que a SCPS está associada a uma depleção do volume extracelular (Figura 3).

Tratamento

O tratamento da SIADH consiste na correção do fator desencadeante ou doença associada. A primeira medida a ser adotada é a restrição hídrica, com ingestão inferior a 800 mL/dia. Em situações de hiponatremia grave, deve-se iniciar a infusão de solução hipertônica, conforme a Figura 3[26].

Os antagonistas seletivos dos receptores de vasopressina geram um aumento da excreção de água não associado à excreção de sódio e potássio. A conivaptana intravenosa e a tolvaptana oral são aprovadas para o tratamento da SIADH. A conivaptana é utilizada em pacientes internados com hiponatremia grave refratária à

Hiponatremia e natriurese

Presença de sintomas neurológicos graves

Sim

Corrigir hiponatremia com NaCl 3%

Estimativa de aumento do Na^+ com 1 L de NaCl 3%:

$$\frac{Na^+ \text{ na solução de infusão}^* - Na^+ \text{ paciente}}{\text{Água corporal total} + 1}$$

* Se for acrescido K^+ na solução, a quantidade de K^+ (mEq) em 1 L da solução dever ser acrescida no cálculo NaCl 3%: 513 mEq/L de sódio

Após o cálculo da variação esperada de Na^+ com 1 L de NaCl 3%, determina-se o volume a ser infundido (não permitir variação > 12 mEq/dia)

Água corporal total:
Homem < 65 anos - Peso (kg) x 0,6
Homem ≥ 65 anos - Peso (kg) x 0,5
Mulher < 65 anos - Peso (kg) x 0,5
Mulher ≥ 65 anos - Peso (kg) x 0,45

Não

Volemia (avaliação clínica e bioquímica)

Baixa → SCPS → Repor Na^+ e restaurar volemia

Normal → SIADH ou SCPS → Restrição líquida e repor Na^+

Em casos graves, estimar a volemia pela PVC

Baixa → SCPS

Elevada → SIADH

Figura 3. Esquema proposto para abordagem terapêutica da hiponatremia com natriurese.
SIADH: síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético; SCPS: síndrome cerebral perdedora de sal; VEC: volume extracelular circulante; PVC: pressão venosa central.

restrição hídrica e à reposição oral de sódio. O tratamento oral com tolvaptana tem várias limitações, incluindo o alto custo financeiro e o risco elevado de hepatotoxicidade[27].

Drogas que diminuam a resposta dos ductos coletores ao ADH, aumentando assim a excreção de água livre, podem ser utilizadas. A demeclociclina (na dose de 3 a 5 mg/kg a cada oito horas) é superior ao lítio para este propósito, porém devem ser usadas com cautela devido a sua toxicidade.

Referências bibliográficas

1. Fenske W, Allolio B. Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(10):3426-37.
2. Robertson GL. Diabetes insipidus. Endocrinol Metab Clin North Am. 1995;24(3):549-72.
3. Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S, Ishido M, Barberis C, Antaramian A, et al. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. Nature. 1992;357(6376):333-5.
4. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30(3):671-94, vii.

5. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. N Engl J Med. 2000;343(14):998-1007.
6. Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A, Di Salle F, Petretta M, Di Somma C, et al. Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(4):1629-36.
7. Maghnie M, Ghirardello S, De Bellis A, Di Iorgi N, Ambrosini L, Secco A, et al. Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults is commonly associated with vasopressin-cell antibodies and markers of autoimmunity. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(4):470-8.
8. Maghnie M, Altobelli M, Di Iorgi N, Genovese E, Meloni G, Manca-Bitti ML, et al. Idiopathic central diabetes insipidus is associated with abnormal blood supply to the posterior pituitary gland caused by vascular impairment of the inferior hypophyseal artery system. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(4):1891-6.
9. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;50(4):431-9.
10. Ito M, Jameson JL, Ito M. Molecular basis of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. Cellular toxicity caused by the accumulation of mutant vasopressin precursors within the endoplasmic reticulum. J Clin Invest. 1997;99(8):1897-905.
11. Willcutts MD, Felner E, White PC. Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus with continued secretion of mutant weakly active vasopressin. Hum Mol Genet. 1999;8(7):1303-7.
12. Melo ME, Marui S, Brito VN, Mancini MC, Mendonca BB, Knoepfelmacher M. Autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a novel mutation in arginine-vasopressin gene in a Brazilian family. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52(8):1272-6.
13. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). Nat Genet. 1998;20(2):143-8.
14. Melo ME, Marui S, Carvalho LR, Arnhold IJ, Leite CC, Mendonca BB, et al. Hormonal, pituitary magnetic resonance, LHX4 and HESX1 evaluation in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66(1):95-102.
15. Cunnah D, Ross G, Besser GM. Management of cranial diabetes insipidus with oral desmopressin (DDAVP). Clin Endocrinol (Oxf). 1986;24(3):253-7.
16. Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. Ann Intern Med. 2006;144(3):186-94.
17. Holtzman EJ, Harris HW Jr., Kolakowski LF Jr., Guay-Woodford LM, Botelho B, Ausiello DA. Brief report: a molecular defect in the vasopressin V2-receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. N Engl J Med. 1993;328(21):1534-7.
18. Pan Y, Metzenberg A, Das S, Jing B, Gitschier J. Mutations in the V2 vasopressin receptor gene are associated with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. Nat Genet. 1992;2(2):103-6.
19. Marples D, Frokiaer J, Dorup J, Knepper MA, Nielsen S. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. J Clin Invest. 1996;97(8):1960-8.
20. Christensen S, Kusano E, Yusufi AN, Murayama N, Dousa TP. Pathogenesis of nephrogenic diabetes insipidus due to chronic administration of lithium in rats. J Clin Invest. 1985;75(6):1869-79.
21. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med. 1967;42(5):790-806.
22. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med. 1957;23(4):529-42.
23. Damaraju SC, Rajshekhar V, Chandy MJ. Validation study of a central venous pressure-based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. Neurosurgery. 1997;40(2):312-6; discussion 6-7.
24. Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? Nat Rev Nephrol. 2013;9(1):37-50.
25. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2005;352(18):1884-90.
26. Peri A. Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):1321-32.
27. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006;355(20):2099-112.

Fisiologia e Ação dos Hormônios Tireoidianos

13

Caroline Serrano do Nascimento
Maria Tereza Nunes

SUMÁRIO

Figura 1. Ilustração esquemática da anatomia da glândula tireoide. (A) Visão anterior da tireoide. (B) Visão posterior da tireoide.
Fonte: modificada de Saladin[61].

Morfologia da glândula tireoide

A glândula tireoide localiza-se na região cervical anterior e é o maior órgão endócrino do corpo humano, pesando cerca de 20 a 25 g em adultos. Localizada abaixo da laringe, a tireoide possui dois grandes lobos lateralizados unidos por um istmo de parênquima glandular, que se apoia frouxamente sobre a traqueia anterior um pouco abaixo da cartilagem cricoide. Cada lobo da glândula apresenta cerca de 2,5 cm de largura e 4 cm de comprimento.

A tireoide possui uma das mais altas taxas de circulação sanguínea por grama de tecido (5 mL/g/minuto), sendo vascularizada principalmente por ramos das artérias tireoidianas superior e inferior. Além disso, a glândula recebe inervação do sistema autônomo. Adicionalmente, na porção posterior dos lobos tireoidianos, encontram-se inseridos dois pares das glândulas paratireoides. Por suas características anatômicas e sua localização cervical, a tireoide é a única glândula endócrina que pode ser apalpada durante o exame clínico de rotina (Figura 1).

O tamanho da tireoide pode variar em algumas patologias, que serão descritas posteriormente. No momento, é importante destacar que o crescimento dessa glândula é limitado em sua porção superior pela inserção do músculo esternocleidomastóideo à cartilagem tireóidea. Contudo, a ocupação das regiões inferiores e posteriores por tecido tireoidiano é rotineiramente observada em algumas patologias, especialmente em casos de bócio.

Ao exame microscópico, a glândula consiste em uma série de folículos de tamanhos variados, denominados folículos tireoidianos, que são a unidade funcional da tireoide e onde acontecem os processos de síntese, armazenamento e secreção dos hormônios tireoidianos. Esse arranjo histológico é único e garante que a produção de hormônios aconteça tanto no ambiente intra quanto extracelular, como será descrito em detalhes posteriormente.

Cada folículo é formado por uma camada única de células epiteliais cuboides, os tireócitos ou células tireoidianas, que delimitam um espaço interno, denominado lúmen, preenchido por material coloidal rico em tireoglobulina, uma proteína produzida e secretada pelos próprios tireócitos. Cada folículo está circundado por uma pequena quantidade de tecido conjuntivo, que ocupa o espaço interfolicular e apresenta grande quantidade de capilares.

As células tireoidianas são polarizadas, com a membrana basal próxima aos capilares, e a membrana apical com microvilosidades voltadas para o lúmen. Além das células foliculares, a tireoide apresenta células parafoliculares ou células C, dispersas entre os folículos, responsáveis por produzir e secretar calcitonina, hormônio cujo papel não está completamente esclarecido em humanos. Contudo, alguns estudos sugerem seu papel no controle do metabolismo do cálcio. Além disso, outros produtos da célula C, como fatores de crescimento, parecem ter um importante papel parácrino na regulação da síntese e secreção de hormônios pelas células tireoidianas (Figura 2).

É importante ressaltar que tanto a morfologia das células foliculares quanto o tamanho dos folículos tireoidianos variam em algumas patologias e são indicativos fidedignos da atividade glandular. Dessa maneira, células achatadas e folículos de grande diâmetro indicam uma glândula hipofuncionante; enquanto células hipertrofiadas e cilíndricas, em folículos com pequena quantidade de coloide, indicam uma glândula altamente estimulada (Figura 3).

Figura 3. Esquema representativo das mudanças morfológicas dos folículos tireoidianos. (A) desenho esquemático da histologia observada em uma tireoide inativa ou pouco estimulada pelo TSH, com células foliculares achatadas e folículos com lúmen de grande diâmetro. (B) folículos com alta atividade secretória, por forte estímulo do TSH; as células tornam-se altas e cilíndricas, e o conteúdo coloidal do lúmen diminui significativamente.
Fonte: Modificado de Curi & Procópio. Fisiologia Básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.

Desenvolvimento embrionário da glândula tireoide

A tireoide é a primeira glândula endócrina a surgir no embrião humano, desenvolvida como um divertículo da faringe primitiva, a partir do 24º dia de gestação, na terceira semana de vida intrauterina. Depois do processo de brotamento da glândula a partir do assoalho da faringe primitiva, essa estrutura primordial migra em direção caudal até atingir a posição abaixo da cartilagem cricoide, onde o tecido começa a adquirir gradualmente um formato bilobulado e sólido pela proliferação celular.

Existe uma correlação temporal e estrutural entre a síntese de hormônios tireoidianos e a diferenciação de folículos tireoidianos, o que sugere que estrutura e maturação funcional estão intimamente relacionadas no desenvolvimento dessa glândula. É importante destacar que alguns fatores transcricionais, como o fator transcricional tireoidiano 1 (Nkx2.1 ou TTF-1), fator transcricional tireoidiano 2 (Foxe1 ou TTF-2) e o *paired box gene 8* (*Pax8*) são essenciais para o desenvolvimento e diferenciação da glândula tireoide. Estudos demonstram que a expressão desses fatores é significativamente aumentada logo depois do aparecimento do divertículo tireoidiano. De fato, Nkx2.1 e *Pax8* agem coordenadamente na embriogênese da glândula tireoide, enquanto Foxe1 é essencial no processo de migração da glândula para a região da traqueia.

Nesse sentido, o comprometimento da expressão destes fatores transcricionais por mutações ou fatores epigenéticos compromete significativamente o desenvolvimen-

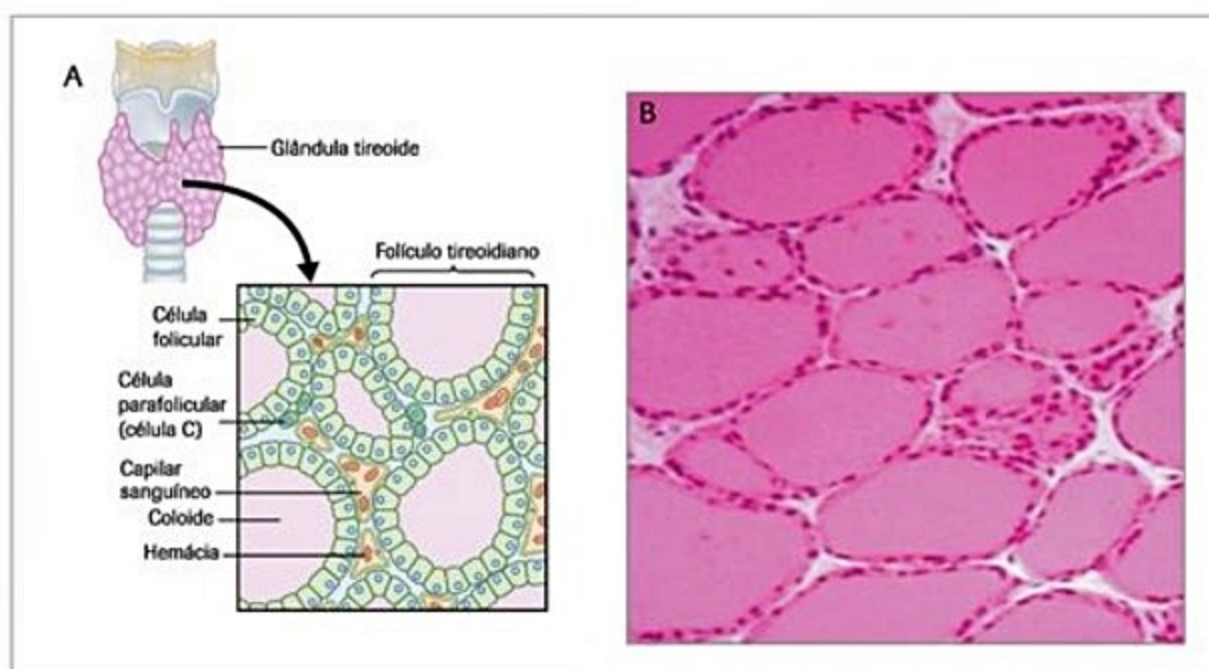



Figura 2. Histologia da tireoide. (A) Representação esquemática da organização do tecido tireoidiano, com destaque para os folículos tireoidianos. (B) Corte histológico da glândula tireoide.
Fonte: modificada de Boron e Boulpaep[4] e Saladin[51].

to da glândula, ocasionando disgenesias tireoidianas, como ectopia, hipoplasia ou agenesia. Além disso, a manutenção de um estado funcional e diferenciado da tireoide depende da expressão coordenada desses fatores transcricionais, que regulam a expressão de genes que codificam proteínas envolvidas na biossíntese dos hormônios tireoidianos (Figura 4).

Biossíntese e secreção dos hormônios tireoidianos na glândula tireoide

O consumo de iodo é fundamental para a síntese de hormônios tireoidianos, que são os únicos do organismo que possuem este elemento-traço em sua constituição. Após ser obtido pela dieta, o iodo é reduzido a iodeto e absorvido pelo trato gastrintestinal, atingindo a corrente sanguínea, a partir da qual a tireoide tem acesso a esse oligoelemento. A captação de iodeto é mediada por uma glicoproteína especializada presente na membrana basolateral das células tireoidianas, o cotransportador sódio-iodeto (NIS). O transporte de iodeto ocorre contra um gradiente eletroquímico, uma vez que este íon possui carga negativa e pelo fato da concentração intracelular de iodeto nas células tireoidianas ser muito maior do que aquela observada no meio extracelular. Dessa forma, a atividade da sódio-potássio ATPase (Na^+/K^+ ATPase) é fundamental para a geração de um gradiente favorável à entrada do sódio, que é a força movente para o transporte de iodeto para o interior dos tireócitos, na proporção de $2Na^+:1I^-$.

A captação de iodeto é um fator limitante para a síntese de hormônios tireoidianos, dessa forma, agentes capazes de bloquear esse transporte, como tiocinato, perclorato e pertecnetato, ou um baixo aporte de iodo na dieta comprometem significativamente a atividade da glândula. Os agentes químicos capazes de impedir a captação de iodeto pela tireoide são comumente utilizados na prática clínica para diminuir a síntese de hormônios tireoidianos, para avaliar a atividade de síntese de hormônios pela glândula e para obtenção de imagens da glândula em exames diagnósticos.

A alta capacidade e eficiência de transporte de iodeto pela glândula possibilita o diagnóstico e tratamento de doenças, como cânceres de tireoide, através do uso de iodo radioativo. É importante ressaltar que muitos cânceres de tireoide, no entanto, têm diminuída expressão de NIS, o que dificulta seu tratamento. Dessa maneira, inúmeros grupos de pesquisa têm se esforçado para compreender os fatores associados com a expressão e atividade de NIS, para viabilizar e potencializar sua expressão em células cancerosas, e assim, viabilizar o transporte de iodo radioativo nessas células.

Uma vez captado, o iodeto é transportado para o lúmen do folículo, principalmente pelos transportadores

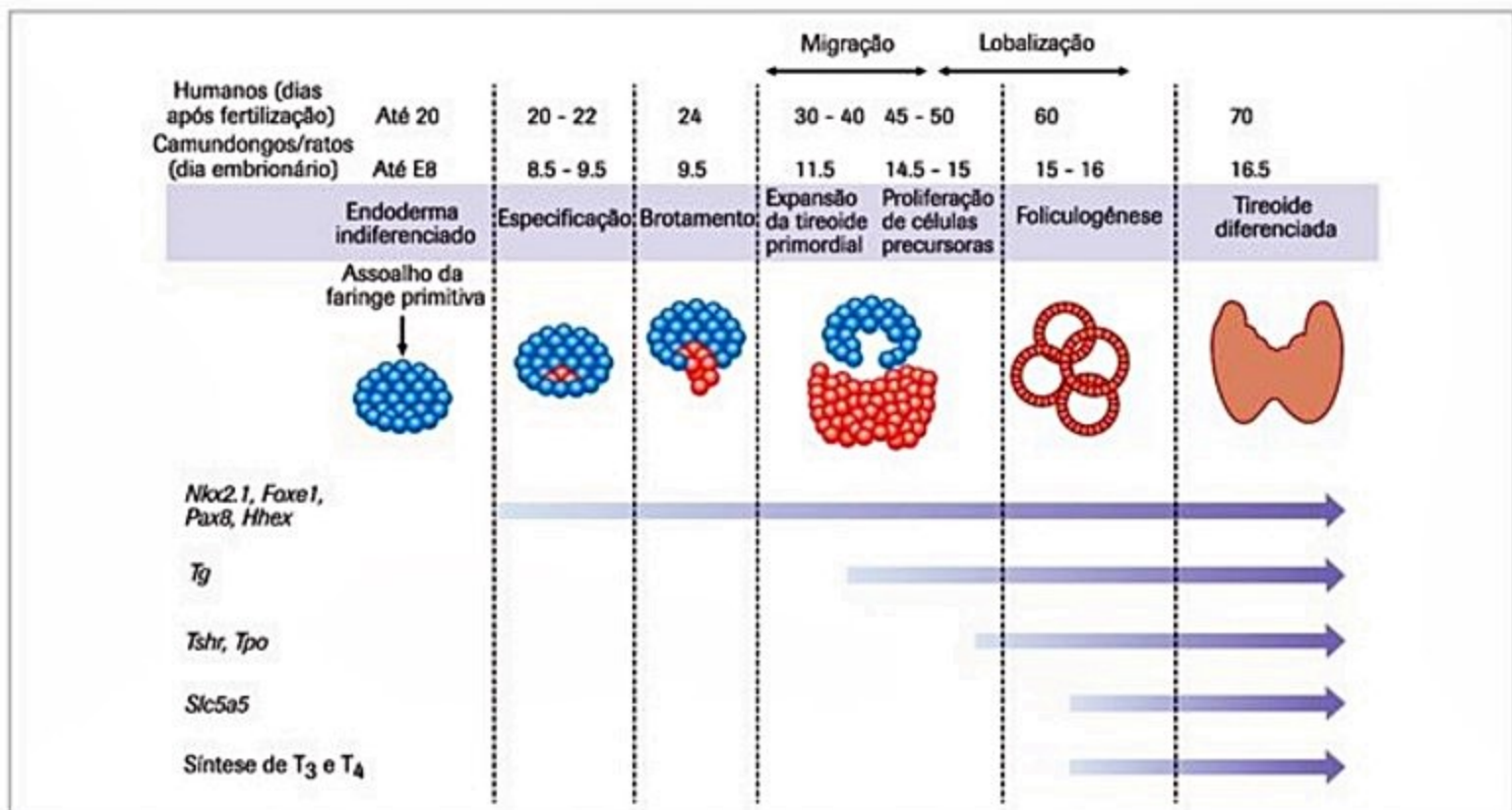



Figura 4. Expressão dos fatores transcricionais tireoidianos e os estágios de desenvolvimento e diferenciação da glândula tireoide. A expressão dos fatores transcricionais Nkx2.1, Foxe1 e *Pax8* determina a especificidade de um grupo de células do endoderma ventral a partir dos dias 20 a 22 após a fertilização em humanos. Após o desenvolvimento do divertículo, ele migra para a região da traqueia. Durante a migração, as células proliferam e expandem lateralmente, processo conhecido como lobalização, que é completada quando a glândula atinge sua posição definitiva, nos dias 45 a 50 após a fertilização. Após o início da foliculogênese, a expressão de genes relacionados com a biossíntese de hormônios tireoidianos progressivamente se inicia. Após a expressão do gene *Slc5a5*, que codifica o transportador tireoidiano de iodeto, a biossíntese de hormônios tireoidianos se inicia e a glândula atinge sua capacidade funcional.

Fonte: Adaptada de Fernandez LP et al. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. Nat Rev Endocrinol; 2015.

apicais pendrina (PDS) e anoctamina 1 (ANO1). Segue-se a oxidação de iodeto a iodo e sua incorporação nos resíduos de tirosina da molécula de tireoglobulina (Tg), processos catalisados por uma enzima expressa na membrana apical dos tireócitos, a tireoperoxidase (TPO). A ação desta enzima depende do substrato peróxido de hidrogênio (H_2O_2), gerado a partir de substratos como cálcio e NADPH, pela oxidase tireoidiana (DUOX), que possui atividade NADPH oxidase.

A incorporação de iodo aos aminoácidos tirosina gera dois tipos de moléculas: 3-monoiodotirosina (MIT) ou 3,5-di-iodotirosina (DIT), que são conjugadas/acopladas pela TPO em uma outra reação enzimática, que dá origem aos hormônios T_3 (tri-iodotironina), T_4 (tiroxina ou tetraiodotironina), T_2 e T_3 reverso (rT_3). Esses hormônios possuem diferentes potenciais biológicos, como será descrito posteriormente, mas basicamente diferem pelo número e localização dos iodos em suas moléculas.

O primeiro passo para a secreção dos hormônios tireoidianos envolve a endocitose do coloide pelas microvilosidades apicais. Posteriormente, as vesículas contendo o coloide se fundem aos lisossomos, que contêm enzimas hidrolíticas responsáveis pela liberação das iodotironinas a partir das moléculas de tireoglobulina. Durante o processo de hidrólise, MIT e DIT também são liberadas, mas não são secretadas; essas iodotirosinas sofrem a ação adicional da enzima desalogenase (DEHAL), que remove o iodo associado às moléculas de tirosina, reciclando iodeto para ser reutilizado na síntese de novos hormônios tireoidianos.

Atualmente, sabe-se que o processo de secreção de hormônios tireoidianos é mediado por transportadores específicos expressos na membrana basolateral das células foliculares, como o transportador de monocarboxilato 8 (MCT8). De fato, pacientes que possuem mutações nesse transportador apresentam um comprometimento significativo na secreção dos hormônios tireoidianos (Figura 5).

A tireoide é responsável por secretar principalmente T_4 e T_3, embora pequenas quantidades de rT_3 e T_2 também sejam liberadas. Em humanos 100% do T_4 circulante deriva da produção tireoidiana, enquanto 25% do T_3 circulante deriva dessa produção. Os outros 75% derivam da metabolização periférica do T_4 a T_3, principalmente por sua desiodação em tecidos periféricos.

A alteração na atividade ou a mutação de alguma dessas proteínas envolvidas na síntese/secreção de hormônios tireoidianos compromete de maneira significativa seus níveis na circulação sanguínea, com consequências variáveis de acordo com a fase de desenvolvimento do indivíduo.

Regulação da função da tireoide

Iodo

Conforme salientado anteriormente, o aporte de iodo é fundamental para a biossíntese de hormônios tireoidianos, os quais exercem importantes efeitos sobre a regulação do metabolismo, desenvolvimento e crescimento. Dessa maneira, variações significativas na oferta diária de iodo pela dieta promovem alterações importantes tanto na produção de hormônios, quanto na função da tireoide.

O iodo é um elemento escasso no ambiente, sendo a fonte mais abundante alimentos naturais de origem marinha, como algas e peixes. Alimentos provenientes de re-

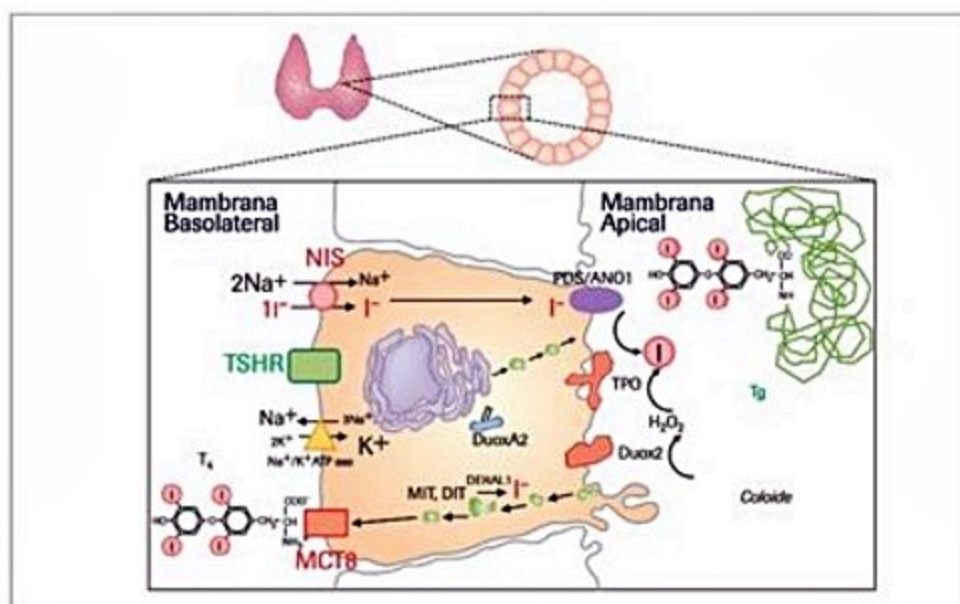



Figura 5. Representação esquemática da síntese e secreção de hormônios tireoidianos pelas células foliculares tireoidianas. A captação de iodeto (I^-) pelos tireócitos é mediada pela proteína NIS, presente na membrana basolateral. O I^- é transportado para o lúmen do folículo pela PDS e ANO1, presentes na membrana apical. O iodeto é oxidado a iodo e incorporado aos resíduos de tirosina da molécula de Tg através da atividade da TPO, que gera iodotirosinas (DIT e MIT). As iodotirosinas são acopladas formando as iodotironinas (T_2, T_3, rT_3, T_4). A partir do estímulo de secreção pela ligação do TSH em seu receptor TSHR, a Tg contendo hormônios tireoidianos é endocitada pelas microvilosidades apicais e hidrolisada por enzimas lisossomais. Os hormônios tireoidianos são secretados na circulação através da atividade do MCT8.

Fonte: modificada de Portulano et al.

giões próximas ao ambiente marinho, onde o solo é rico em iodo, também são fontes importantes deste elemento-traço. Contudo, o acesso ao iodo para a população em geral decorre da sua adição ao sal de cozinha, em quantidades adequadas para garantir produção hormonal tireoidiana suficiente. Além disso, o iodo é usualmente utilizado como estabilizante de alimentos e componente de corantes vermelhos presentes em alimentos processados. Alguns fármacos, complexos vitamínicos e suplementos alimentares também apresentam iodo em sua composição.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza um aporte diário de 150 µg de iodo pela dieta em indivíduos adultos, embora esse aporte aumente em condições fisiológicas específicas, como gravidez e lactação (200 a 250 µg de iodo por dia).

Apesar do sistema altamente especializado de transporte de iodeto, as doenças geradas a partir da deficiência de iodo na dieta ainda são um grave problema de saúde pública mundial, com múltiplas e severas consequências para o organismo, todas devidas à reduzida produção de hormônios tireoidianos. Essas doenças foram agrupadas como moléstias relacionadas à deficiência de iodo ou *iodine deficiency disorders* (IDD) e incluem hipotireoidismo, bócio, comprometimento do crescimento, retardo psicomotor e retardo mental irreversível.

Em contraste, dados atuais demonstraram um aumento no aporte de iodo em alguns países, principalmente pelo consumo excessivo de sal, alimentos processados e/ou suplementos. Estudos epidemiológicos indicam que o excesso de iodo também compromete a função tireoidiana, uma vez que é um elemento extremamente reativo. De fato, quando em excesso, esse elemento-traço tem sido classificado como um interferente da função da tireoide, uma vez que induz o desenvolvimento de disfunções tireoidianas, como tireoidites, hipertireoidismo, hipotireoidismo e bócio.

Dessa maneira, é importante ressaltar que a exposição crônica tanto à falta quanto ao excesso de iodo altera a função da glândula tireoide (Figura 6).

Hormônio tireotrófico (TSH)

O TSH, também conhecido como tireotrofina, é um hormônio glicoproteico produzido pelos tireotrofos, que são células especializadas da adeno-hipófise. Esse hormônio é o principal estimulador da síntese e secreção de hormônios tireoidianos e, portanto, essencial para o funcionamento adequado da glândula tireoide. O TSH é formado por duas subunidades, a alfa e a beta. A subunidade alfa é semelhante àquela apresentada pelos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH). Contudo, a subunidade beta é específica desse hormônio e confere sua especificidade biológica e imunológica.

A secreção hipofisária de TSH é estimulada pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH), produzido por neurônios parvocelulares do núcleo paraventricular do hipotálamo, e secretado no sistema porta hipotálamo-hipofisário. O TRH aumenta a síntese e secreção de TSH, a partir da ligação em seu receptor de membrana específico expresso nos tireotrofos, o TRHR.

É importante destacar que os hormônios tireoidianos, principalmente o T_4, regulam negativamente a expressão gênica, a síntese proteica e a secreção de TRH e TSH pelo hipotálamo e hipófise, respectivamente. Des-

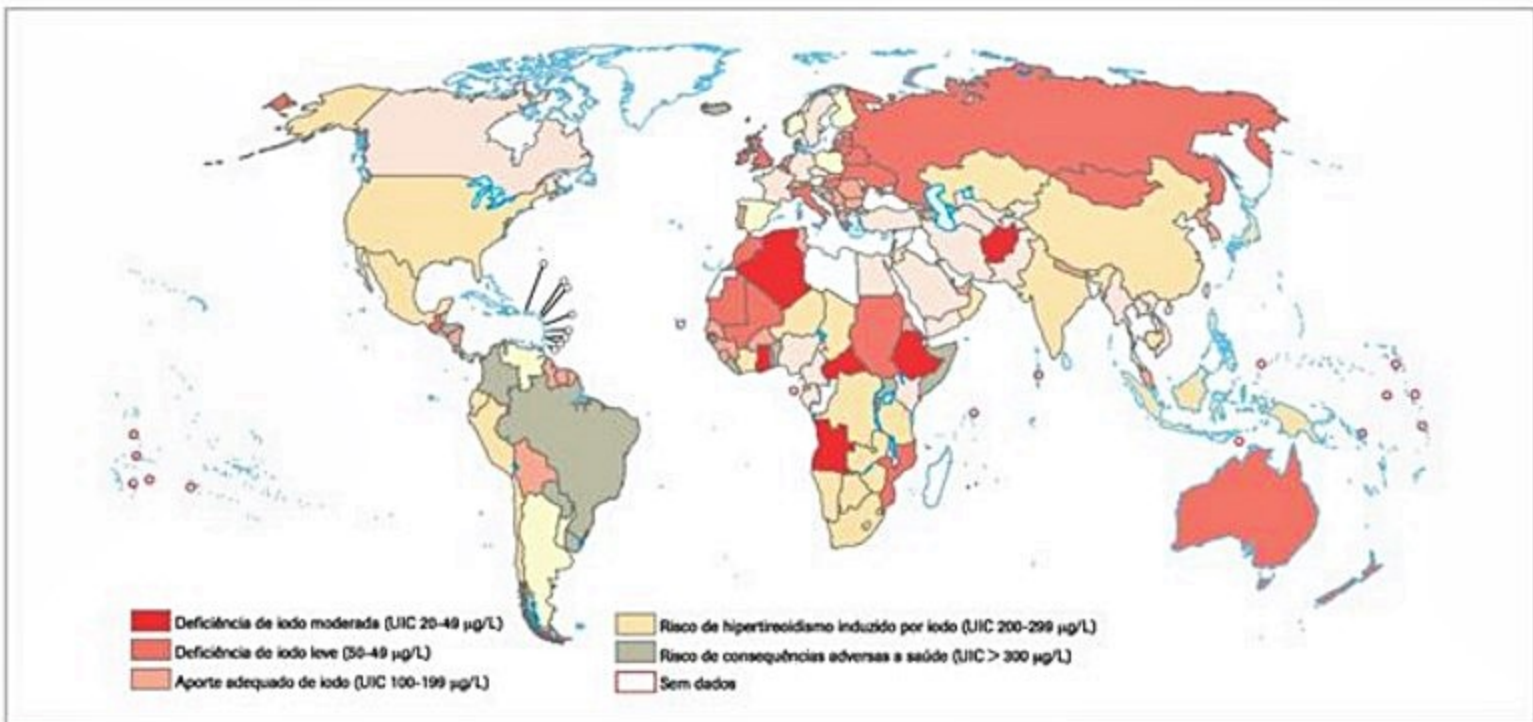



Figura 6. Consumo de iodo no mundo. O estado nutricional de iodo no mundo é avaliado principalmente pela mensuração de iodo urinário. Dados recentes indicaram um consumo deficiente de iodo em 32 países, adequado em 71, mais do que adequado em 36, e excessivo em 11. Esses dados indicam que tanto a falta como o excesso de iodo ainda acometem as populações com consequências variáveis de acordo com o estágio de desenvolvimento dos indivíduos. UIC = concentração urinária de iodo.

Fonte: Andersson et al.[2].

sa maneira, a regulação da secreção de hormônios tireoidianos pelo TSH está sob controle de um mecanismo de retroalimentação negativa, que garante um controle fino da produção e secreção desses hormônios e a manutenção de seus níveis adequados na circulação. Nesse sentido, o aumento dos níveis plasmáticos de hormônios tireoidianos provoca uma maior inibição da síntese e secreção de TRH e TSH, o que, em última instância, reduz a síntese e secreção hormonal tireoidiana. Por outro lado, a redução dos níveis de hormônios tireoidianos na circulação provoca uma menor inibição da síntese e secreção do TRH e TSH, e o aumento dos níveis circulantes deste último, por sua vez, estimula a síntese e secreção de hormônios tireoidianos pela tireoide, reestabelecendo os níveis normais desses hormônios na circulação (Figura 7).

Os efeitos biológicos do TSH são mediados pela interação com seu receptor (TSHR), expresso na membrana basolateral das células foliculares. O TSHR está acoplado a proteínas Gs e Gq e, dessa maneira, os efeitos do TSH são mediados por segundos mensageiros intracelulares. A partir da ligação hormônio-receptor, a subunidade G-alfa da proteína Gs ativa a enzima adenilil-ciclase, que catalisa a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). O aumento intracelular de AMPc leva à ativação de cinases, como a proteína cinase A (PKA) e à fosforilação de elementos proteicos envolvidos no controle da transcrição gênica. Já a ativação da subunidade G-alfa da proteína Gq leva à ativação da enzima fosfolipase C que hidrolisa fosfoinositídios (PPI) de membrana, gerando dois segundos mensageiros: o inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) e o diacilglicerol (DG). O IP3 aumenta os níveis citosólicos de cálcio, enquanto o DG estimula a proteína cinase C (PKC) de maneira cálcio-dependente.

Figura 7. Retroalimentação negativa dos hormônios tireoidianos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. As setas azuis indicam o efeito estimulatório do TRH sobre a hipófise, aumentando a síntese e secreção de TSH que, por sua vez, estimula a síntese e secreção de hormônios tireoidianos que são liberados e agem em células-alvo em diferentes órgãos e tecidos. As setas vermelhas indicam o efeito negativo que os hormônios tireoidianos exercem sobre a hipófise e hipotálamo, inibindo a síntese e secreção de TSH e TRH, respectivamente.
Fonte: adaptada de Saladin[51].

O TSH ativa, através da via adenilil-ciclase/AMPc/PKA, a expressão e atividade de NIS, estimulando a captação do iodeto; a síntese de TPO e Tg; a endocitose do coloide e secreção de hormônios tireoidianos. Além de aumentar a expressão e atividade de proteínas envolvidas na biossíntese de hormônios tireoidianos, o TSH é um potente mitógeno para as células foliculares tireoidianas, tanto que imunoglobulinas que mimetizam o efeito do TSH, como no caso da doença de Graves, promovem o crescimento exacerbado da glândula. Além de promover a hiperplasia, o estímulo sustentado de TSH leva à hipertrofia das células foliculares, com aumento significativo do volume do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi. A ação exacerbada do TSH na tireoide também aumenta sua vascularização, uma vez que esse hormônio estimula a proliferação de capilares na glândula e consequentemente o fluxo sanguíneo tireoidiano.

As ações do TSH mediadas pela fosfolipase C ainda são controversas na literatura, contudo, alguns estudos sugerem que a estimulação dessa via de sinalização inibe tanto a proliferação das células foliculares quanto a síntese (principalmente por inibir a organificação do iodo) e secreção de hormônios tireoidianos.

Mutações pontuais no TSHR ou nas proteínas G associadas ao TSHR promovem alterações nas respostas das células foliculares tireoidianas ao TSH, gerando situações de hipo ou hiperfunção desse hormônio na tireoide. De fato, adenomas tireoidianos normalmente estão associados a ativação de proteínas G sem a necessidade de ligação do TSH ao seu receptor; neste caso, a síntese e secreção de hormônios tireoidianos ocorrem de maneira autônoma, e suprimem a síntese e secreção de TSH, o que por sua vez, atrofia o tecido tireoidiano normal.

Mecanismo autorregulatório

Desde a década de 1940, estudos indicam que as células foliculares tireoidianas possuem um mecanismo intrínseco altamente especializado e independente da ação do TSH, que garante a modificação da função da tireoide e sua adaptação frente às alterações na disponibilidade de iodo. Na seção anterior, foram discutidos os efeitos da deficiência e do excesso crônicos de iodo sobre a função tireoidiana, e nesta seção serão apresentados os efeitos de alterações agudas no aporte deste oligoelemento sobre a atividade da glândula.

Nesse contexto, diante da deficiência aguda de iodo, há uma síntese preferencial de T_3 em relação à produção de T_4, essencialmente por uma diminuição do substrato (iodo) necessário à síntese desses hormônios, mas que garante, em última instância, um aumento do potencial biológico dos hormônios secretados. Estudos também relatam um aumento na expressão e atividade de NIS nessas condições.

Por outro lado, diante do excesso agudo de iodo, há uma diminuição significativa da atividade de NIS, na or-

ganificação do iodo, na produção de AMPc e na secreção de hormônios tireoidianos (efeito Wolff-Chaikoff). Esses efeitos são mediados pelo próprio iodeto e também por iodolípedes, que são principalmente gerados pela incorporação do iodo a lipídios de membrana através da atividade da TPO. Adicionalmente, estudos indicam que tanto o iodeto quanto os iodolípedes interferem com a via de sinalização do TSH nos tireócitos. Além de rapidamente diminuir a expressão e atividade de NIS, o excesso agudo de iodeto aumenta a expressão e atividade de pendrina, o que diminui sua captação e aumenta seu efluxo para o coloide, respectivamente. Em conjunto, esses efeitos diminuem o conteúdo intracelular de iodeto e liberam a glândula do efeito inibitório, mecanismo conhecido como escape do efeito Wolff-Chaikoff, que ocorre mesmo na manutenção de níveis excessivos de iodo na circulação (Figura 8).

Mecanismo de ação dos hormônios tireoidianos

Os hormônios tireoidianos exercem seus efeitos biológicos regulando a expressão de genes específicos e, portanto, a síntese de proteínas que atuam sobre a diferenciação celular, crescimento e metabolismo de todos os vertebrados.

Essas ações clássicas, também denominadas *genômicas, transcricionais* ou *nucleares*, decorrem da interação do T_3 com seus receptores nucleares (TR), os quais estão intimamente associados a regiões promotoras de seus genes-alvo, em sequências denominadas elementos responsivos a hormônios tireoidianos (TRE), na forma de monômeros, homodímeros e heterodímeros (TR e receptores da superfamília dos receptores nucleares, sendo os principais, o RA e o RXR) (Figura 9).

Esse processo é complexo, pois depende:

- Do acesso dos hormônios tireoidianos ao interior das células, o que está subordinado à expressão das proteínas transportadoras de hormônios tireoidianos presentes na membrana plasmática, como o MCT8, para transporte do T_3, e o polipeptídio transportador de ânions orgânicos (OATP), para o transporte principalmente do T4.
- Da expressão de 5'-desiodases (Dio 1 ou Dio 2) nos tecidos, as quais são responsáveis pela geração de T_3 a partir de T_4, bem como da 5-desiodase (Dio 3), responsável pela inativação do T_3 a T_2.
- Do *motif* (sequência de bases) desses TREs (elementos responsivos a hormônios tireoidianos).
- Das isoformas de TR (alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2 ou beta-3) expressas nos tecidos, o que depende da fase do desenvolvimento.

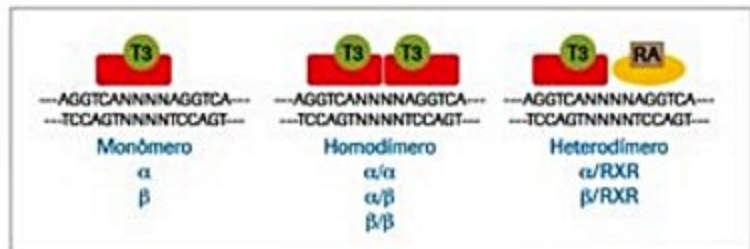



Figura 9. TR (em vermelho) ligados aos TRE (duas sequências de bases AGGTCA na forma de palíndromo, intercaladas com quatro nucleotídeos) na forma de monômeros, à esquerda, homodímeros (dois TR) ao centro e, à direita, heterodímeros (TR + RA/RXR).
Fonte: modificada de Hypertexts for Biomedical Sciences, Colorado State University (disponível em: http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/thyroid/receptors.html).

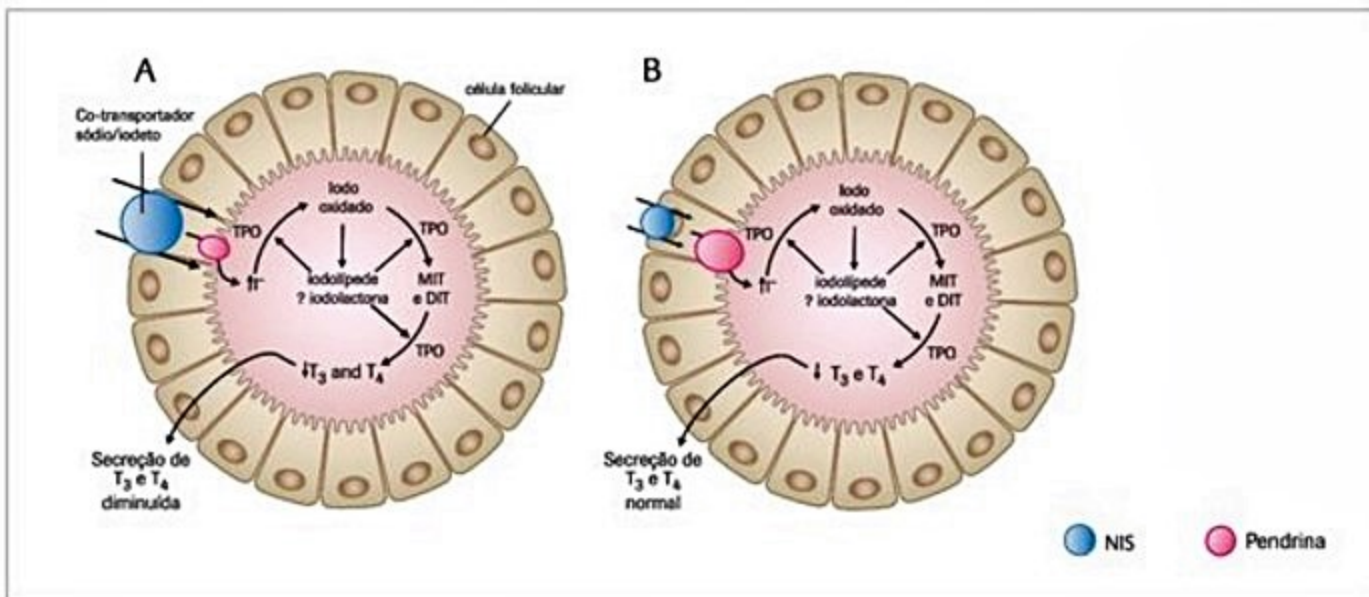



Figura 8. Representação esquemática do efeito Wolff-Chaikoff e do seu escape. (A) Durante o efeito Wolff-Chaikoff, o excesso intracelular de iodeto inibe a atividade da TPO e a síntese e secreção de hormônios tireoidianos. Durante esse efeito ocorre também uma rápida inibição da expressão e atividade de NIS. Os efeitos inibitórios são mediados tanto pelo iodeto *per se*, quanto por iodolípedes. (B) O mecanismo de adaptação ou escape do efeito Wolff-Chaikoff decorre da diminuição da atividade e expressão de NIS, o que diminui a concentração intracelular de iodeto liberando a glândula dos efeitos inibitórios. Estudos recentes demonstram que o excesso de iodo também aumenta a expressão e atividade de pendrina, o que aumentaria o efluxo do iodeto intracelular para o coloide, contribuindo para o mecanismo de escape.
Fonte: modificada de Leung e Braverman[37].

■ De proteínas coativadoras e correpressoras, que também são diferencialmente expressas nos tecidos. Estas se associam aos ou se dissociam dos receptores de HT (TR), levando a indução ou a repressão da atividade transcricional basal, alterando assim a síntese das proteínas responsáveis pelos efeitos biológicos dos hormônios tireoidianos.

Todos esses mecanismos, em conjunto, promovem uma regulação fina da ação do T_3 nas células, de certa forma independente da concentração plasmática de hormônios tireoidianos (Figura 10).

Aproximadamente 80% do T_3 circulante depende da desiodação periférica do T_4, hormônio produzido unicamente pela tireoide, conforme descrito anteriormente. Além do T_4 e T_3, a tireoide sintetiza pequenas quantidades de rT_3 e T_2, os quais também são gerados perifericamente por desiodação do T_4 e T_3, respectivamente. Tanto rT_3 como T_2 apresentam baixíssima afinidade de ligação aos TR e, tal qual o T_4, vêm sendo considerados biologicamente inativos.

Mutações no gene que codifica o TR-beta causam a síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos, condição em que o paciente exibe vários sintomas decorrentes da diminuída sensibilidade ao T_3 nos tecidos que expressam predominantemente essa isoforma de TR, como a hipófise e hipotálamo, o que leva a um aumento do TSH plasmático, ao mesmo tempo em que se observa aumento da frequência cardíaca, que decorre da interação do T_3 com o TR-alfa, isoforma mais expressa no coração. Modelos de deleção (*knockout*) e mutação (*knockin*) dos TR em camundongos também têm sido muito importantes para elucidar o papel das diferentes isoformas de TR na resposta dos diversos tecidos ao T_3, bem como das ações moleculares dos próprios TR, não ligados aos hormônios tireoidianos.

A maioria das ações genômicas do T_3 resulta da indução da expressão de genes específicos, como o gene do GH e das isoformas II e alfa da cadeia pesada da miosina ATPase no músculo esquelético e cardíaco respectivamente, como será descrito adiante. Outros genes, contudo, como os que codificam o beta-TSH e a cadeia pesada da miosina ATPase I (músculo esquelético) e beta (músculo cardíaco), são regulados negativamente pelos hormônios tireoidianos.

Figura 10. Esquema ilustrando as várias etapas que determinam a ação genômica do T_3 em uma célula-alvo, desde a entrada dos hormônios tireoidianos através de suas proteínas transportadoras e ação das desiodases promovendo geração (Dio 2) ou inativação de T_3 (Dio 3), até sua interação com o TR, na forma de heterodímero com o RXR. Fonte: modificada de Williams & Basset. Journal of Endocrinology 2011;209:261-72.

Embora a maioria dos estudos relacionados à regulação da expressão de genes se concentre na regulação da sua transcrição, mecanismos pós-transcricionais, que incluem o *splicing*, a estabilidade e a tradução do mRNA em proteína, e eventos pós-traducionais, como estabilidade, modificação (glicosilação, fosforilação) e degradação da proteína gerada, também são etapas importantes na regulação da expressão de genes. Estudos nesse nível vêm crescendo e ganhando importância nos últimos anos.

Nesse contexto, também vem aumentando na literatura o número de evidências de que os hormônios tireoidianos promovem efeitos que ocorrem em curto período de tempo (poucos minutos) e que se manifestam mesmo na presença de inibidores da transcrição gênica, o que demonstra que algumas ações dos hormônios tireoidianos independem da sua interação com o seu receptor nuclear, efetivando-se por intermédio de outro mecanismo, que não o nuclear. Essas ações são conhecidas como *não genômicas, extranucleares* ou *pós-transcricionais*. Outra particularidade dessas ações é que podem ser desencadeadas também pelo T_4, rT_3 e T_2, além do T_3, ao contrário das ações nucleares que são protagonizadas basicamente pelo T_3, conforme salientado anteriormente. Esses dados mudam o paradigma de que o T_4, rT_3 e T_2 são biologicamente inativos.

Há evidências de ações não genômicas dos hormônios tireoidianos:

■ Na membrana plasmática, estimulando o transporte de glicose, Ca^{+2} e Na^{+}.

■ Em organelas celulares, como mitocôndria – facilitando o transporte de ADP para o seu interior e a formação de ATP – e retículo sarcoplasmático – aumentando a atividade da bomba de cálcio (SERCA), efeito que se soma à sua conhecida ação transcricional sobre a expressão gênica da SERCA.

■ No citoesqueleto, promovendo polimerização da actina em células gliais, ósseas e hipofisárias, sendo essas últimas evidenciadas pelo nosso grupo.

■ Sobre a atividade de cinases específicas, como a proteína cinase C (PKC), a A (PKA), a piruvato cinase M2 (PKM2) e a *mitogen-activated protein kinase* (MAPK).

■ Em mRNAs específicos, como os da enzima málica, GH, TSH e GLUT4, alterando sua estabilidade e taxa de tradução.

■ Sobre a translocação de GLUT4 e o transporte de glicose em células musculares.

Apesar de sítios de interação com os hormônios tireoidianos e seus análogos terem sido descritos na membrana celular, mitocôndrias e retículo endoplasmático, muitos deles ainda não foram identificados. Estudos demonstraram a existência de um sítio ligante com alta afinidade

pelos hormônios tireoidianos em uma proteína estrutural de membrana plasmática, a integrina alfa-V beta-3, que reconhece proteínas de matriz extracelular que apresentam o domínio RGD (Arg-Gly-Asp), bem como o T_4 e o T_3. Da interação dos hormônios tireoidianos com essa integrina ocorre a ativação da via da MAPK, a qual medeia os efeitos não genômicos do T_3 sobre a angiogênese e reorganização do citoesqueleto, que em conjunto poderiam interferir com o tráfego de vesículas para a membrana. Esses mecanismos também parecem envolver um TR-alfa truncado, que é um receptor de hormônios tireoidianos sem o domínio de ligação ao DNA, ficando retido no citoplasma, onde se associa com outras proteínas/enzimas. Dessa maneira, veem-se duas diferentes possibilidades pelas quais os hormônios tireoidianos poderiam atuar em um mesmo evento, sendo uma delas por uma ação na membrana e outra intracelularmente.

Estudos também demonstram a presença de TR no citosol acoplados a sistemas enzimáticos. Dessa maneira, a ligação hormônio-receptor desencadeia a ativação de vias de sinalização, como a da PI3K e mTOR (*mammalian target of rapamycin*), estimulando a síntese proteica por mecanismos não genômicos. Esse mecanismo também parece mediar a estimulação da atividade da Na^+/K^+ ATPase e sua translocação em resposta à administração aguda de T_3 (Figura 11).

O fato dessas ações serem rapidamente desencadeadas pode ser de extrema importância para a manutenção a curto prazo da homeostase celular frente aos vários desafios que são apresentados, pois representa um mecanismo economicamente viável, que é acionado e efetivado em primeira instância, antes, portanto, que as ações genômicas se concretizem. Em resumo, as ações não genômicas podem protagonizar eventos vitais em situações emergenciais. Dessa forma, essas ações se traduzem em rápidas alterações na expressão e processamento de mRNA e proteínas a ele relacionadas, que não podem ser atribuídas a

Figura 11. Esquema que ilustra os mecanismos genômicos e não genômicos da ação dos hormônios tireoidianos, desencadeados a partir da interação do T_3 com os seus sítios de interação (receptores) no núcleo (TR), no citoplasma (TR associado a PI3K) e na membrana (integrina alfa-V beta-3).
Fonte: modificada de gallery4share.com.

uma ação direta dos hormônios tireoidianos sobre os genes que as codificam, e que prescindem de interação do hormônio com o seu receptor nuclear associado ao TRE.

Recentemente, descreveu-se a existência de pequenos RNA não codificantes (microRNA ou miRNA) em células eucariontes, que apresentam, em média, 22 nucleotídeos. Os miRNA ligam-se a sequências complementares de certos mRNA-alvo impedindo a sua tradução e levando ao silenciamento gênico. Esses estudos abrem uma nova possibilidade de interferência da ação dos hormônios tireoidianos sobre a expressão dos miRNA. De fato, recentemente foi demonstrado que o tratamento *in vitro* de cardiomiócitos de ratos com T_3 induziu a expressão do miR-350, que tem como alvo aparente o mRNA do receptor de angiotensina I (ATR1). Detectou-se também que o T_3 exerceu uma rápida ação pós-transcricional aumentando a cauda poli(A) desse transcrito, o que poderia explicar o aumento da sua estabilidade e taxa de tradução. Esses dados, aparentemente contraditórios, expõem a elevada complexidade que envolve o controle da expressão de um gene e como um mesmo hormônio, como o T_3, pode atuar simultaneamente em várias etapas desse controle, participando, inclusive, de um mecanismo de contrarregulação do ATR1.

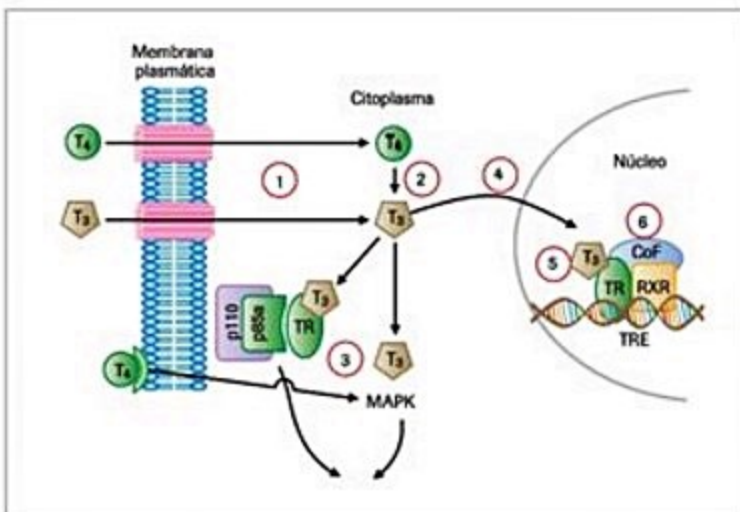
Ações fisiológicas dos hormônios tireoidianos

Os hormônios tireoidianos exercem reconhecidos efeitos sobre o crescimento, desenvolvimento e metabolismo, os quais repercutem também em importantes ações sistêmicas.

Crescimento

O T_3 interfere no crescimento de todos os vertebrados, basicamente, por induzir a transcrição do gene do GH, a qual foi a primeira ação nuclear descrita desse hormônio. O GH atua diretamente em tecidos, como coração, musculatura esquelética e placa epifisária, aumentando a síntese proteica, efeito que se soma aos seus efeitos indiretos sobre a síntese hepática de IGF-I, que também é um potente indutor da síntese proteica. Os receptores de IGF-I são expressos, virtualmente, em todos os tecidos do organismo. Dessa forma, infere-se que o T_3, via GH e IGF-I, atue indiretamente sobre todos eles também. Ações não genômicas do T_3 aumentando rapidamente a estabilidade e a taxa de tradução do mRNA do GH e a secreção deste hormônio também já foram demonstradas.

Desenvolvimento

As primeiras ações do T_3 sobre o desenvolvimento foram descritas em girinos, cuja metamorfose para rã decorre da ação do T_3 estimulando a síntese e catabolismo proteico em regiões específicas do organismo, o que culmina com o aparecimento dos membros e regressão da cauda, respectivamente.

Nesse período específico, mecanismos homeostáticos são desencadeados no sentido de promover uma regulação fina da ação do T_3, uma vez que vários são os genes regulados por esse hormônio. Nesse sentido, durante o desenvolvimento embrionário de vertebrados há uma elevada expressão de TR-alfa-2, o qual apresenta domínio de ligação ao DNA, mas não ao ligante (T_3), o que permite sua ligação aos TRE e dificulta a ligação dos legítimos TR aos TRE. Dessa forma, eles exercem um efeito dominante negativo, o que seria determinante para a proteção dos tecidos às impactantes ações do T_3 nesse período. Do mesmo modo, há uma superexpressão de Dio 3 na placenta, o que promoveria desiodação do T_3 a T_2 e, igualmente, uma redução do impacto do T_3 nos seus diferentes genes-alvo.

As ações do T_3 sobre o desenvolvimento do SNC no período embrionário também são muito conhecidas e determinantes da função intelectual do indivíduo adulto, como observado no hipotireoidismo congênito, no qual o quadro de cretinismo se apresenta. Esse déficit da função intelectual, com retardo mental bastante sério, é consequência da redução da expressão de importantes proteínas responsáveis pela: mielinização de neurônios, como a MBP (*myelin basic protein*), PLP1 (*proteolipid protein 1*) e MAG (*myelin-associated glycoprotein*); sinaptogênese, como a Srg1 (*synaptotagmin-related gene 1*), RC3 (*neurogranin*) e formação de dendritos; maturação neuronal, como o NGF (*nerve growth factor*), NT-3 (*neurotrophin 3*) e BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*); e migração neuronal, como a Trk (*neurotrophic tyrosine kinase receptor)*. Vale ressaltar que o principal substrato energético do SNC é a glicose, e o GLUT1, seu principal transportador nesse tecido, tem sua expressão regulada positivamente pelo T_3 nesse período da vida, de modo que no hipotireoidismo congênito, esse fato também deve ser levado em consideração. Por outro lado, a detecção de hipotireoidismo congênito ao nascimento, e o tratamento precoce com hormônios tireoidianos no período neonatal promovem o aumento da expressão de parte dessas proteínas, de modo a reverter parcial ou totalmente as alterações na mielinização e sinaptogênese detectadas, bem como na expressão de GLUT1.

É importante ressaltar a relevância dos hormônios tireoidianos maternos, fundamentalmente T_4, para o *priming* do desenvolvimento do SNC, principalmente no primeiro trimestre da gestação, e posteriormente, a ação do T_3 produzido pela tireoide fetal.

Metabolismo

As ações gerais dos hormônios tireoidianos sobre o metabolismo energético se refletem no aumento da taxa metabólica e produção de calor. Elas se caracterizam fundamentalmente pela indução de genes que promovem a hidrólise de ATP, como a ATPase Na^+/K^+, Ca^{+2} ATPase do retículo sarcoplasmático, bem como a de genes envolvidos na síntese de ATP, os quais codificam enzimas relacionadas ao metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. Em ambos os processos ocorre liberação de calor, o que é fundamental para a manutenção da temperatura corporal.

O tecido adiposo marrom, que participa da termogênese facultativa em resposta ao frio, também é alvo do T_3 que, juntamente com a noradrenalina, aumenta a expressão de UCP1 (proteína desacopladora 1), a qual desacopla a fosforilação oxidativa, promovendo dissipação de calor. Assim, no hipertireoidismo ocorre aumento da produção de calor, com subsequente ativação reflexa de mecanismos homeostáticos para a sua perda, como vasodilatação periférica e sudorese, o que torna a cútis mais úmida e rosada, com reflexos nos anexos cutâneos como cabelos e unhas, que se tornam mais brilhantes e fortes, respectivamente. O aumento da taxa metabólica no hipertireoidismo é acompanhado por perda de peso, apesar do aumento da ingestão alimentar, que parece decorrer do aumento da expressão de AGRP (*agouti-related protein*) e NPY (neuropeptídio Y) no núcleo arqueado do hipotálamo, que são orexígenos, e diminuição de POMC (pro-opiomelanocortina), que é anorexígena. O contrário ocorre no hipotireoidismo, quando ocorre queda da taxa metabólica, aumento de peso corporal e redução da produção de calor, o que provoca igualmente a ativação de mecanismos de preservação de calor para manutenção da temperatura corporal, como vasoconstrição, o que torna a pele mais pálida e ressecada; da mesma forma, os cabelos se tornam ressecados, e as unhas, frágeis.

Metabolismo dos carboidratos

É bastante conhecido o efeito do T_3 na indução do gene que codifica o GLUT4, proteína transportadora de glicose expressa nos tecidos muscular esquelético, cardíaco e adiposo. Ela é translocada para a membrana plasmática em resposta à insulina, sendo a responsável pela manutenção da glicemia no período pós-prandial. Também já foram descritas ações não genômicas do T_3 em células musculares esqueléticas, promovendo aumento da estabilidade do mRNA do GLUT4 e translocação do GLUT4. Do mesmo modo, enzimas da via glicolítica, como a enolase 1, triosefosfato isomerase, fosfoglicerato cinase 1 e fosfofrutocinase, também têm sua expressão aumentada pelo T_3. O resultado dessas ações do T_3 é o aumento da captação e utilização de glicose pelas células, razão pela qual ocorre intolerância à glicose no hipotireoidismo. Por outro lado, o T_3 aumenta o tônus simpático e a expressão de receptores beta-adrenérgicos em tecidos como o fígado, de modo que também exerce efeitos glicogenolíticos, aumentando a produção hepática de glicose. Essa é a razão pela qual no hipertireoidismo também ocorre um quadro de intolerância à glicose. Deve-se considerar, contudo, que a redução do peso corporal e da massa gorda, conforme citado a seguir, pode melhorar a sensibilidade tecidual à insulina.

Metabolismo dos lipídios

A regulação do metabolismo lipídico pelo T_3 é bastante complexa e envolve principalmente as ações no tecido adiposo e fígado. Os efeitos lipolíticos do T_3 são reconhecidos há muito tempo e resultam da indução da

expressão dos receptores beta-adrenérgicos no tecido adiposo, o que torna esse tecido mais responsivo às catecolaminas, importantes agentes lipolíticos. Ainda não foram identificados elementos responsivos ao T_3 na região promotora dos genes que codificam a lipase hormônio-sensível (LHS), a lipase dos triglicérides dos adipócitos (ATGL) e a perilipina (PRLA), o que reforça que as ações lipolíticas do T_3 são indiretas. No fígado, o T_3 induz a expressão de genes envolvidos na lipogênese, com a ácido graxo sintase (*Fas*), spot 14, acil-Coa sintetase 5, enzima málica, entre outras; mas também aumenta a expressão de genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos, como transportador de ácido graxo (*Fat*), lipase lipoproteica (*Lpl*), carnitina palmitoiltransferase-1alfa (*Cpt-1alfa*), que é uma enzima-chave na oxidação mitocondrial de ácidos graxos. Sabe-se que o hipotireoidismo cursa com elevação do colesterol plasmático, e que o T_3 induz a expressão do gene que codifica a hidroximetil glutaril CoA redutase, enzima-chave da síntese do colesterol, bem como a da 7-alfa-hidroxilase (CYP7A1), responsável pela síntese de ácidos biliares, em que o colesterol é usado como substrato, efeito este que predomina sobre o primeiro. Ainda, o T_3 aumenta a expressão de receptores de LDL no fígado, os quais são importantes para a remoção de LDL do plasma. Contudo, no hipertireoidismo pouca alteração ocorre na colesterolemia. Estudos desenvolvidos em camundongos com mutações no TR-alfa e beta mostraram que ambas as isoformas contribuem com as ações do T_3 sobre o metabolismo lipídico, mas de maneira dependente do tecido-alvo, uma vez que o TR-beta parece ser o mediador essencial dos efeitos do T_3 sobre a colesterolemia.

Metabolismo proteico

O T_3 também influencia o metabolismo proteico exercendo efeitos tanto sobre a síntese quanto sobre o catabolismo das proteínas. Parte dos efeitos sobre a síntese proteica pode ser explicada pelas ações estimulantes do T_3 sobre a expressão do gene do GH e, consequentemente, IGF-I. Contudo, como a ação clássica do T_3 envolve a ativação da transcrição gênica, em tese pode-se afirmar que o T_3 estimula a síntese de várias proteínas, como a MHC-alfa, Na^+/K^+ ATPase e Ca^{+2} ATPase, por mecanismos genômicos. Mais recentemente, demonstrou-se que o T_3 também aumenta a síntese proteica por mecanismos não genômicos. Estes envolvem a interação do T_3 com um TR-alfa-1 citosólico em cardiomiócitos. Nestas células, esse receptor encontra-se acoplado à subunidade p85 da PI3K. Dessa maneira, após a interação T_3-receptor há ativação subsequente da Akt, mTOR e da via de sinalização da p70S6K, aumentando a síntese de proteínas. Ainda assim, quando em excesso o T_3 pode induzir proteólise, pela via dependente da ubiquitina/proteassoma, que faz parte da via não lisossomal de degradação de proteínas intracelulares.

Ações sistêmicas dos hormônios tireoidianos

As ações do T_3 aqui descritas levam a repercussões fisiológicas nos diferentes sistemas orgânicos. Serão destacadas, a seguir, algumas ações sistêmicas dos hormônios tireoidianos.

Sistema nervoso central (SNC)

Além das ações do T_3 sobre o desenvolvimento do SNC, sabe-se que ele atua de forma importante no SNC na vida adulta, promovendo aumento geral do nível de alerta, resultando em maior atenção e melhora no processo de aprendizagem e memória. Esses efeitos decorrem da sua ação estimulante sobre o sistema ativador reticular ascendente (SARA), que é uma rede de neurônios que parte da formação reticular do tronco encefálico em direção ao córtex cerebral, bem como do aumento do tônus simpático. No hipertireoidismo tais ações podem levar a insônia e até mesmo à alucinação. Já no hipotireoidismo, o comprometimento da atividade do SARA resulta em redução da atenção e do aprendizado, bem como em sonolência. Contudo, há relatos de distúrbios cognitivos tanto em casos de hipo quanto hipertireoidismo, e o aumento do risco para desenvolvimento de demência tem sido associado tanto ao hiper quanto ao hipotireoidismo subclínico. Alguns autores, contudo, sugerem que os distúrbios da cognição decorrem das alterações cardiovasculares ou do metabolismo da glicose no cérebro induzidos pelas disfunções tireoidianas. Um estudo recente aponta efeitos positivos dos hormônios tireoidianos na remielinização de neurônios comprometidos pela esclerose múltipla, efeito que se daria pelo aumento da transcrição gênica de células precursoras de oligodendrócitos.

Sistema cardiovascular

O coração é um dos principais órgãos-alvo dos hormônios tireoidianos. O T_3 exerce reconhecido efeito indutor de hipertrofia cardíaca, que resulta da sua genômica aumentando a expressão da isoforma alfa da cadeia pesada da miosina ATPase (MHC-alfa), bem como de uma ação não genômica ativando a mTOR, conforme descrito. A expressão aumentada da MHC-alfa imprime maior velocidade de contração ao músculo cardíaco. O T_3 ainda aumenta a transcrição do gene que codifica a SERCA2 ATPase, a qual encurta o tempo de contração muscular. Alterações da atividade cardíaca diante das modificações da função tireoidiana culminaram com a descoberta de mais genes-alvo do T_3 nesse tecido, como o canal marca-passo ou If (*funny current*) no nódulo sinusal, que controla a atividade espontânea das células do marca-passo, e que pertence a uma família de canais ativados na hiperpolarização, os HCN2 e 4 (*potassium/sodium hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated ion channel 2 e 4*), os quais têm a sua expressão aumentada pelo T_3. Essa ação, somada ao aumento da MHC-alfa e da SERCA2 ATPase induzida pelo T_3 levam ao aumento da frequência cardíaca nos estados hipertireóideos, o que pode justificar a taquicardia observada nessas condições e a bradicardia observada no hipotireoidismo. Outro gene cardíaco que é regulado positivamente pelo T_3 é o que codifica o receptor beta-1-adrenérgico, o que, conforme co-

mentado, aumenta a responsividade do coração às catecolaminas, efeito que também se soma aos efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos diretos do T_3.

Alguns genes, contudo, são regulados negativamente pelo T_3, como o que codifica o MHC-beta, fosfolamban, TR-alfa-1 e trocador Na^+/Ca^{+2}. Essas ações do T_3 fazem com que no hipertireoidismo ocorra aumento da força de contração cardíaca e portanto do volume sistólico, bem como da frequência cardíaca, o que eleva o débito cardíaco. Contudo, a vasodilatação periférica, que resulta da elevação da calorigênese nesse quadro, reduz a resistência vascular periférica, de modo que embora a pressão sistólica aumente, a diastólica é reduzida. Dessa maneira, as alterações na pressão arterial média podem não ser observadas.

Sistema respiratório

Os efeitos do T_3 sobre o sistema respiratório são reflexo, principalmente, de alterações na pressão parcial dos gases na circulação, resultantes de seus efeitos sobre o metabolismo energético. Assim, o aumento da taxa metabólica que ocorre no hipertireoidismo eleva o consumo de O_2 e produção de CO_2, cuja consequência é a queda da pO_2 e aumento da pCO_2 no plasma, alterações estas que são detectadas pelos quimiorreceptores centrais e periféricos, o que, por sua vez, leva ao desencadeamento de respostas reflexas de hiperventilação.

Sistema muscular esquelético

Um dos efeitos mais marcantes do T_3 na musculatura esquelética se deve à indução da expressão da subunidade II da cadeia pesada da miosina (MHCII), enzima que apresenta elevada atividade ATPásica, o que confere maior velocidade de contração a esse tecido. Essa é a razão pela qual os músculos que apresentam elevada expressão dessa proteína são classificados como músculos de contração rápida. Já os músculos de contração lenta expressam mais a MHCI, que apresenta baixa atividade ATPásica. Outra proteína que é regulada transcricionalmente pelo T_3 é a SERCA ATPase 1 (SERCA1), responsável pela recaptação do cálcio durante o acoplamento excitação-contração. Essa enzima também tem sua atividade aumentada na presença de T_3, o que foi apontado pela primeira vez pelo nosso grupo de pesquisa.

Assim, observa-se que o excesso de T_3 provoca aumento da expressão/atividade de MHCII e SERCA 1 na musculatura esquelética, o que muda o fenótipo do músculo de contração lenta, que passa a adquirir propriedades de músculo de contração rápida. Esses achados justificam a hiper-reflexia usualmente detectada nos estados de hipertireoidismo. Contudo, os músculos de contração lenta continuam a expressar mioglobina e enzimas oxidativas (citrato sintase e succinato desidrogenase), as quais são ainda mais expressas na presença de elevadas concentrações séricas de T_3.

Por outro lado, conforme já colocado, na condição de hipertireoidismo observa-se um elevado catabolismo proteico. Estudos do transcriptoma do músculo esquelético de humanos tratados com T_3 revelaram que esse hormônio, além dos genes classicamente descritos, regula a transcrição de genes envolvidos com a organização do citoesqueleto e maturação do RNA, bem como de vários fatores transcricionais, além dos já relacionados ao metabolismo energético, síntese e proteólise, entre outros.

Sistema renal

Há poucos estudos relacionados aos efeitos do T_3 no tecido renal, embora esse tecido tenha sido um dos primeiros a serem investigados quanto à presença de receptores nucleares de T_3. Sabe-se que os rins expressam desiodases, as quais são reguladas pelos hormônios tireoidianos. Alguns estudos também apontam uma ação do T_3 aumentando a reabsorção tubular de Na^+ no túbulo proximal, por mecanismo similar ao desencadeado pela aldosterona (aumento da expressão da ATPase Na^+/K^+). Além disso, a alfa-glicerofato desidrogenase também tem sua expressão aumentada nesse tecido, como no fígado.

Considerações finais

A presença de receptores nucleares em todos os tecidos e de sítios de ligação aos hormônios tireoidianos na membrana plasmática e organelas intracelulares indica serem esses hormônios de fundamental importância para a fisiologia celular. Sua produção em quantidades adequadas depende fundamentalmente de um suprimento de iodo que deve estar dentro de limites fisiológicos, uma vez que a sua deficiência ou excesso provocam, por mecanismos distintos, hipotireoidismo, que pode ser bastante deletério ao organismo dependendo da fase do desenvolvimento em que se encontre, podendo inclusive interferir com a saúde da prole, conforme mostram os estudos de epigenética que vêm avançando ultimamente. Os mecanismos fisiológicos envolvidos no controle da entrada e efluxo de iodo do tireócito revelam a existência de um mecanismo autorregulatório que permite que quantidades adequadas desses hormônios sejam sintetizadas. A existência de mecanismos que regulam a sua entrada nas células, a expressão diferencial de receptores, de moléculas correguladoras e de desiodases também revelam a existência de mecanismos intracelulares que garantem o acesso do hormônio ao seu receptor, a despeito do que esteja ocorrendo com os seus níveis circulantes.

Suas ações no crescimento, desenvolvimento e sobre o metabolismo, bem como as repercussões dessas ações em todos os sistemas do organismo, revelam a sua importância para a manutenção da atividade cognitiva, para a nossa vida e para a nossa saúde, de um modo geral. Seus efeitos no controle da ingestão alimentar e da taxa metabólica indicam o seu fino papel no controle do metabolismo e da homeostase energética. A variedade de mecanismos envolvidos nas suas ações também estimula a buscar sua compreensão e a produção de análogos que possam atuar como agonistas ou antagonistas, ou que atuem em determinadas vias de sinalização, os quais poderiam ser úteis como estratégias de intervenção terapêutica. Ainda, o fato de as dis-

funções tireoidianas ocuparem o segundo lugar em prevalência na população mundial, faz com que estudos nessa área sejam necessários e promissores.

Referências bibliográficas

1. Aires MM. Fisiologia. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.
2. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. J Nutr. 2012;142(4):744-50.
3. Bargi-Souza P, Romano RM, Goulart-Silva F, Brunetto EL, Nunes MT. T(3) rapidly regulates several steps of alpha subunit glycoprotein (CGA) synthesis and secretion in the pituitary of male rats: Potential repercussions on TSH, FSH and LH secretion. Mol Cell Endocrinol. 2015;409:73-81.
4. Bargi-Souza P, Romano RM, Salgado R de M, Goulart-Silva F, Brunetto EL, Zorn TM, Nunes MT. Triiodothyronine rapidly alters the TSH content and the secretory granules distribution in male rat thyrotrophs by a cytoskeleton rearrangement-independent mechanism. Endocrinology. 2013;154(12):4908-18.
5. Basset JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. Mol Cell Endocrinol. 2003;213:1-11.
6. Bergh JJ, Lin HY, Lansing L, Mohamed SN, Davis FB, Mousa S, Davis PJ. Integrin alphaVbeta3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. Endocrinology. 2005;146:2864-71.
7. Boron W, Boulpaep EL. Textbook of medical physiology. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1035-48.
8. Brent GA, Moore DD, Larsen PR. Thyroid hormone regulation of gene expression. Annu Rev Physiol. 1991;53:17-35.
9. Brunetto EL, Teixeira SS, Giannocco G, Machado UF, Nunes MT. T3 rapidly increases SLC2A4 gene expression and GLUT4 trafficking to the plasma membrane in skeletal muscle of rat and improves glucose homeostasis. Thyroid. 2012;22(1):70-9.
10. Calil-Silveira J, Serrano-Nascimento C, Nunes MT. Iodide treatment acutely increases pendrin (SLC26A4) mRNA expression in the rat thyroid and the PCCl3 thyroid cell line by transcriptional mechanisms. Mol Cell Endocrinol. 2012;350(1):118-24.
11. Cao X, Kambe F, Moeller LC, Refetoff S, Seo H. Thyroid hormone induces rapid activation of Akt/protein kinase B-mammalian target of rapamycin-p70S6K cascade through phosphatidylinositol 3-kinase in human fibroblasts. Mol Endocrinol. 2005;19:102-12.
12. Cheng SY, Gong QH, Parkison C, Robinson EA, Appella E, Merlino GT, Pastan I. The nucleotide sequence of a human cellular thyroid hormone binding protein present in endoplasmic reticulum. J Biol Chem. 1987;262(23):11221-7.
13. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. Endocr Rev. 2010;3:139-70.
14. Crew MD, Spindler SR. Thyroid hormone regulation of the transfected rat growth hormone promoter. J Biol Chem. 1986;261(11):5018-22.
15. Curi R, Procopio J. Fisiologia básica. 1st ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
16. Davis PJ, Davis FB, Cody V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. Trends Endocrinol Metab. 2005;16:429-35.
17. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone. Thyroid. 1996;6:497-504.
18. Davis PJ, Shih A, Lin HY, Martino LJ, Davis FB. Thyroxine promotes association of mitogen-activated protein kinase and nuclear thyroid hormone receptor (TR) and causes serine phosphorylation of TR. J Biol Chem. 2000;275:38032-9.
19. de Jong F, den Heijer T, Visser T, de Rijke Y, Drexhage H, Hofman A, Breteler M. Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2569-73.
20. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. Heart Fail Rev. 2010;15(2):125-32.
21. Diniz GP, Takano AP, Brunetto E, Silva FG, Nunes MT, Barreto-Chaves ML. New insight into the mechanisms associated with the rapid effect of T3 on AT1R expression. J Mol Endocrinol. 2012;49(1):11-20.
22. dos Santos RA, Giannocco G, Nunes MT. Thyroid hormone stimulates myoglobin expression in soleus and extensorum digitalis longus muscles of rats: concomitant alterations in the activities of Krebs cycle oxidative enzymes. Thyroid. 2001;11(6):545-50.
23. Edelman IS. Receptors and effectors in hormone action on the kidney. Am J Physiol. 1981;241(4):F333-9.
24. Fernández LP, López-Márquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(1):29-42.
25. Goulart-Silva F, de Souza PB, Nunes MT. T3 rapidly modulates TSHβ mRNA stability and translational rate in the pituitary of hypothyroid rats. Mol Cell Endocrinol. 2011;332:277-82.
26. Goulart-Silva F, Serrano-Nascimento C, da Silva Teixeira S, Nunes MT. Triiodothyronine (T3) induces proinsulin gene expression by activating PI3K: possible roles for GSK-3β and the transcriptional factor PDX-1. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013;121(1):14-9.
27. Goulart-Silva F, Teixeira S da S, Luchessi AD, Dos Santos LR, Rebelato E, Carpinelli AR, Nunes MT. Potential contribution of translational factors to triiodo-L-thyronine-induced insulin synthesis by pancreatic beta cells. Thyroid. 2012;22(6):637-42.
28. Greenspan FS, Gardner DG. Endocrinologia básica e clínica. 7 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2004.
29. Gullberg H, Rudling M, Saltó C, Forrest D, Bo A, Vennstrom B. Requirement for thyroid hormone receptor β in T3 regulation of cholesterol metabolism in mice. Mol Endocrinol. 2002;16:1767-77.
30. Incerpi S, Luly P, Vito PD, Farias RN. Short-term effects of thyroid hormones on the Na/H antiport in L-6 myoblasts: high molecular specificity for 3,3',5-triiodo-l-thyronine. Endocrinology. 1999;140: 683-9.
31. Jahagirdar V, McNay EC. Thyroid hormone's role in regulating brain glucose metabolism and potentially modulating hippocampal cognitive processes. Metab Brain Dis. 2012;27:101-11.
32. Keene JD. The global dynamics of RNA stability orchestrates responses to cellular activation. BMC Biol. 2010;8:95.
33. Kenessey A, Ojamaa K. Thyroid hormone stimulates protein synthesis in the cardiomyocyte by activating the Akt-mTOR and p70S6K pathways. J Biol Chemistry. 2006;281(30):20666-72.
34. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med. 2001;344:501-9.
35. Leonard JL, Siegrist-Kaiser CA, Zuckerman CJ. Regulation of type II iodothyronine 5'-deiodinase by thyroid hormone. Inhibition of actin polymerization blocks enzyme inactivation in cAMP-stimulated glial cells. J Biol Chem. 1990;15:940-6.
36. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(3):136-42.
37. Lin HY, Davis FB, Gordinier JK, Martino LJ, Davis PJ. Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells. Am J Physiol. 1999;276:1014-24.
38. Luegmayr E, Varga F, Frank T, Roschger P, Klaushofer K. Effects of triiodothyronine on morphology, growth behavior, and the actin cytoskeleton in mouse osteoblastic cells (MC3T3-E1). Bone. 1996;18:591-9.
39. Mezosi E, Szabo J, Nagy EV, Borbely A, Varga E, Paragh G, Varga Z. Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes. J Endocrinol. 2005;185:121-9.
40. Moeller LC, Cao X, Dumitrescu AM, Seo H, Refetoff S. Thyroid hormone mediated changes in gene expression can be initiated by cytosolic action of the thyroid hormone receptor beta through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. Nucl Recept Signal. 2006;4:e020.
41. Nakajima K, Fujimoto K, Yaoita Y. Regulation of thyroid hormone sensitivity by differential expression of the thyroid hormone receptor during Xenopus metamorphosis. Genes Cells. 2012;17(8):645-59.
42. Nunes MT, Bianco AC, Migala A, Agostini B, Hasselbach W. Thyroxine induced transformation in sarcoplasmic reticulum of rabbit soleus and psoas muscles. Z Naturforsch C. 1985;40(9-10):726-34.
43. Papenfort K, Vogel J. Multiple target regulation by small noncoding RNAs rewires gene expression at the post-transcriptional level. Res Microbiol. 2009;160:278-87.
44. Perez-Ortin JE, Alepuz PM, Moreno J. Genomics and gene transcription kinetics in yeast. Trends Genet. 2007;23:250-7.
45. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na+/I- symporter (NIS): mechanism and medical impact. Endocr Rev. 2014;35(1):106-49.
46. Preddy VR, Burrow GN, Watson RR. Comprehensive handbook of iodine: nutritional, biochemical, pathological and therapeutic aspects. 1 ed. Massachusetts: Academic Press; 2009.
47. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21:277-305.
48. Romano RM, Souza PB, Brunetto EL, Goulart-Silva F, Avellar MC, Oliveira CA, Nunes MT. Hypothyroidism in adult male rats alters post-transcriptional mechanisms of Luteinizing hormone biosynthesis. Thyroid. 2013;23(4):497-505.
49. Romeo T. Global regulation by the small RNA-binding protein CsrA and the non-coding RNA molecule CsrB. Mol Microbiol. 1998;29:1321-30.
50. Saladin K. Anatomy and physiology: the unity of form and function. 3th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 647-8.
51. Segal J, Ingbar SH. Evidence that an increase in cytoplasmic calcium is the initiating event in certain plasma membrane-mediated responses to 3,5,3- triiodothyronine in rat thymocytes. Endocrinology. 1989;124:1949-55.
52. Serrano-Nascimento C, da Silva Teixeira S, Nicola JP, Nachbar RT, Masini-Repiso AM, Nunes MT. The acute inhibitory effect of iodide excess on sodium/iodide symporter expression and activity involves the PI3K/Akt signaling pathway. Endocrinology. 2014;155(3):1145-56.
53. Silva FG, Giannocco G, Luchessi AD, Curi R, Nunes MT. T3 acutely increases GH mRNA translation rate and GH secretion in hypothyroid rats. Mol Cell Endocrinol. 2010;317(1-2):1-7.
54. Silva FG, Giannocco G, Santos MF, Nunes MT. Thyroid hormone induction of actin polymerization in somatotrophs of hypothyroid rats: potential repercussions in growth hormone synthesis and secretion. Endocrinology. 2006;147(12):5777-85.
55. Tawa Jr NE, Odessey R, Goldberg AL. Inhibitors of the proteasome reduce the accelerated proteolysis in atrophying rat skeletal muscles. J Clin Invest Volume. 1997;100(1):197-203.
56. Teixeira SS, Tamrakar AK, Goulart-Silva F, Serrano-Nascimento C, Klip A, Nunes MT. Triiodothyronine acutely stimulates glucose transport into L6 muscle cells without increasing surface GLUT4, GLUT1, or GLUT3. Thyroid. 2012;22(7):747-54.
57. Toft A, Boon N. Thyroid disease and the heart. Heart. 2000;84:455-60.

58. Torrance CJ, Usala SJ, Pessin JE, Dohm GL. Characterization of a low affinity thyroid hormone receptor binding site within the rat GLUT4 gene promoter. Endocrinology. 1997;138(3):1215-23.
59. Warner A, Mittag J. 2012. Thyroid hormone and the central control of homeostasis. J Mol Endocrinol. 2012;49(1):R29-35.
60. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev. 2001;81:1097-42.
61. Zhang M, Ma Z, Qin H, Yao Z. Thyroid Hormone Potentially Benefits Multiple Sclerosis via Facilitating Remyelination. Mol Neurobiol. Epub 2015 Aug 5.
62. Zhu X, Cheng SY. New insights into regulation of lipid metabolism by thyroid. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010;17(5):408-13.
63. Zimmermann MB. Iodine deficiency. Endocr Rev. 2009;30(4):376-408.
64. Zinman T, Shneyvays V, Tribulova N, Manoach M, Shainberg A. Acute, nongenomic effect of thyroid hormones in preventing calcium overload in newborn rat cardiocytes. J Cell Physiol. 2006;207:220-31.
65. Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. Crit Rev Toxicol. 2007;37(1-2):11-53.

Hipertireoidismo e Tireotoxicose

Nicolau Lima Neto
Suemi Marui

SUMÁRIO

Tireotoxicose e hipertireoidismo

Embora os termos tireotoxicose e hipertireoidismo sejam usados como sinônimos na prática clínica, vale lembrar que a tireotoxicose é a síndrome de excesso de hormônios tireoidianos nos tecidos, independentemente da fonte (tireoide, exógena ou ectópica). O hipertireoidismo refere-se a uma das etiologias da tireotoxicose, quando a produção excessiva dos hormônios tireoidianos é proveniente da tireoide. A causa mais comum de hipertireoidismo é a doença de Basedow-Graves.

Por razões didáticas, julgamos conveniente dividir em tireotoxicose decorrente de hipertireoidismo e tireotoxicose não associada ao hipertireoidismo (Tabela 1).

Tabela 1. Causas de tireotoxicose

A. Tireotoxicose decorrente de hipertireoidismo	B. Tireotoxicose não associada ao hipertireoidismo
Secreção inadequada de TSH (hipertireoidismo central)	Doença inflamatória
Adenoma hipofisário produtor de TSH	Tireoidite subaguda
Resistência ao HT	Tireoidite crônica de Hashimoto (fase hipertireóidea)
Estimulador tireóideo anormal	Uso de amiodarona
Doença de Basedow-Graves	Origem extratireóidea de HT
Tumor trofoblástico (mola hidatiforme)	Tireotoxicose factícia ou exógena
Autonomia tireóidea intrínseca	Tecido tireóideo ectópico:
Adenoma tóxico (moléstia de Plummer)	Metástases funcionantes ativas de carcinoma tireóideo folicular
Bócio multinodular tóxico	*Struma ovarii* (neoplasia ovariana)

Tireotoxicose decorrente de hipertireoidismo

Doença de Graves

A doença de Graves é uma síndrome caracterizada por hipertireoidismo, oftalmopatia infiltrativa, dermopatia infiltrativa e, raramente, acropaquia. Em geral, o bócio e o excesso de hormônio tireoidiano são os aspectos predominantes. Usualmente, a doença de Graves inclui duas categorias principais de manifestações clínicas: as específicas da doença de Graves, causadas pela autoimunidade - oftalmopatia de Graves, bócio, dermopatia e acropaquia, e as provocadas pelo hipertireoidismo (Figura 1).

Patogênese

A doença de Graves é uma das doenças autoimunes mais frequentes em nosso meio, caracterizada pela presença de anticorpos contra o receptor de TSH (TRAb)[1]. A produção de anticorpos é dependente das células T e vários epítopos no domínio extracelular do receptor de TSH (TSHR) são reconhecidos como antígenos, induzindo a formação de imunoglobulinas da classe G. O TRAb mimetiza a ação do TSH, ligando-se ao TSHR; consequentemente, ativa a proteína G (Gsα) acoplada ao re-

Figura 1. Bócio difuso tóxico.

ceptor, desencadeando o sistema adenilciclase, com maior produção de AMP cíclico, estimulando a cascata de produção de hormônio tireoidiano e levando à hiperplasia e hipertrofia das células foliculares da tireoide[2]. Os efeitos causados por estes autoanticorpos não são bloqueados por concentrações elevadas de hormônio tireoidiano, levando à estimulação hormonal contínua. Na fase ativa da doença de Graves, concentrações elevadas de TRAb podem ser observadas ao redor de 99% dos pacientes afetados, sendo este o marcador patognomônico da doença de Graves[3].

Na doença de Graves, insultos locais na tireoide, como infecções virais ou traumas locais, levam a ativação de linfócitos T reativos a antígenos ou peptídeos derivados dos antígenos tireoidianos. Insultos à distância podem trazer linfócitos T já ativados para a tireoide. Através da secreção de citocinas, linfócitos T ativam outros linfócitos dentro da tireoide. Além disso, linfócitos intratireoidianos podem ser ativados por mimetismo molecular de antígenos bacterianos ou virais com proteínas humanas, como o receptor de TSH. Citocinas secretadas pelos linfócitos T podem ainda induzir a expressão de MHC tipo II pelos tireócitos que amplificam a apresentação de autoantígenos e a ativação de linfócitos T autorreativos, propagando a resposta autoimune[4].

Fatores genéticos e ambientais participam por mecanismos desconhecidos no aparecimento e na manutenção da doença autoimune. Não parece haver envolvimento de um gene específico e a concordância em gêmeos idênticos ocorre em apenas 20% dos casos[5].

A doença de Graves, como outras doenças autoimunes, predomina cerca de 10 vezes mais em mulheres que em homens, talvez, em parte, devido aos efeitos moduladores dos estrógenos no sistema imunitário. Da mesma maneira, eventos adversos graves, como infecção e traumas, podem desencadear o aparecimento da doença. O tabagismo tem sido relacionado ao aparecimento da oftalmopatia de Graves. Em ambientes iodo-deficientes, a exposição ao iodo suplementar pode precipitar doenças autoimunes, como a doença de Graves e, mais frequentemente, a tireoidite de Hashimoto[6].

A doença de Graves representa 70 a 80% dos portadores de hipertireoidismo. A incidência anual em mulheres é de 0,5 a cada 1.000, com maior risco de ocorrência entre 40 e 60 anos. A prevalência de doença de Graves é semelhante em asiáticos e caucasianos e menor em negros[3].

Manifestações extratireóideas

A oftalmopatia de Graves clinicamente evidente ocorre em cerca de 50% dos pacientes com doença de Graves, podendo ocorrer antes, concomitante ou após a instalação do hipertireoidismo (vide capítulo específico)[7].

Dermopatia, ou mixedema pré-tibial, é caracterizada por infiltrado de linfócitos T na derme, que liberam citocinas, estimulando a produção de glicosaminoglicans e ácido hialurônico, que são hidrofóbicos, resultando em edema. A dermopatia tem como localização principal a área pré-tibial e dorso dos pés, onde existe traumas. A lesão é caracterizada por espessamento da pele com pápulas ou placas elevadas, muitas vezes pruriginosas e endurecidas quando cronificadas. Os pacientes com dermopatia tireóidea apresentam concomitante oftalmopatia e exibem níveis extremamente elevados de TRAb[8] (Figura 2).

Na doença de Graves, a associação de baqueteamento e osteoartropatia dos dedos das mãos e dos pés ocorrem em apenas 2% dos casos. A acropaquia de Graves afeta predominantemente a porção distal dos ossos e com aumento dos tecidos moles, porém, sem sinais inflamatórios. A dermopatia tireóidea é sugestiva de doença tireóidea autoimune severa, enquanto a acropaquia sugere forma ainda mais séria. Assim como as demais manifestações extratireoideas da doença de Graves, parece que a doença está relacionada ao aumento da síntese e deposição de glicosaminoglicans por fibroblastos locais estimulados pelo processo autoimune. O antígeno comum pode ser o TSHR[3].

Figura 2. Mixedema pré-tibial.

Quadro clínico

A intensidade, a duração do hipertireoidismo e a idade do paciente determinam a apresentação clínica, a qual está associada a manifestações adrenérgicas, como nervosismo, palpitações e tremores de extremidades. Com os hormônios tireoidianos aumentados na circulação, consequentemente a ação nos órgãos-alvo também fica exacerbada. A intolerância ao calor, sudorese e perda de peso refletem o aumento da termogênese e aumento do metabolismo. Ocorre aumento da fome e em cerca de 20% dos pacientes observa-se aumento do peso devido a ingestão calórica ser muito alta.

No sistema cardiovascular, o excesso de hormônios tireoidianos leva a taquicardia, aumento da contração miocárdica e da condução atrial, aumento da demanda cardíaca por oxigênio e risco de isquemia. A incidência de arritmia atrial e fibrilação atrial estão diretamente relacionadas com valores baixos de TSH, principalmente em idosos[9]. Pacientes com hipertireoidismo grave e de longa duração podem apresentar hipertrofia miocárdica inicial, diminuição da resistência periférica por vasodilatação, hipertensão sistólica por aumento da contratilidade até a insuficiência cardíaca. Pacientes com arritmia atrial estão mais associados a fenômenos tromboembólicos, aumentando o risco de mortalidade, principalmente em idosos e cardiopatas. A necessidade de anticoagulação durante o hipertireoidismo é bastante questionável, pois o estado de hipercoagulabilidade é duvidoso. Já os pacientes com fibrilação atrial e cardiopatia devem receber anticoagulação pelo menos até a resolução do hipertireoidismo.

Dispneia aos exercícios é observada pelo aumento do "*drive*" respiratório, associada à diminuição da complacência pulmonar e até mesmo à manifestação de comprometimento cardiovascular.

Pacientes frequentemente aumentam o número de evacuações (hiperdefecação), por aumento do peristaltismo. Raramente apresentam diarreia ou má absorção. Alterações hepáticas frequentemente são observadas pelo excesso de hormônio tireoidiano, com elevações discretas de alanina e aspartato aminotransferase. A disfunção hepática grave e a icterícia ocorrem na vigência de crise tireotóxica. A hepatite autoimune concomitante raramente coexiste com a doença de Graves.

A paralisia periódica hipocalêmica é uma situação extremamente rara, descrita principalmente em orientais. Ela é revertida com o tratamento da doença de Graves como fator precipitante[10].

Quando acomete crianças e adolescentes, existe um crescimento linear rápido com aceleração da maturação óssea. No indivíduo idoso, exacerba a perda óssea, com aumento dos marcadores de remodelação óssea, hipercalciúria e, ocasionalmente, hipercalcemia.

As alterações menstruais ocorrem raramente e amenorreia está associada ao hipertireoidismo mais grave. Frequentemente a fertilidade não está afetada, mas há relatos de infertilidade em ambos os sexos. Os níveis de SHBG (*sex hormone-binding globulin*) estão altos e consequentemente elevam os valores de testosterona total e estradiol. Ginecomastia pode raramente ocorrer nos homens.

Cerca de 20% dos pacientes com tireotoxicose apresentam anemia, não relacionada a gastrite atrófica ou deficiência de ferro. Neutropenia relativa pode ocorrer, sendo importante avaliar antes do início do tratamento medicamentoso.

O hipertireoidismo pode piorar a intolerância à glicose em paciente diabético insulino-dependente, por aumentar a necessidade de insulina e, raramente, pode provocar hipoglicemia.

Cerca de 90% dos pacientes com doença de Graves exibem bócio difuso, de consistência firme e elástica, com tamanho variável. Com o aumento da vascularização, pode se sentir um frêmito na superfície da tireoide.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da doença de Graves é clínico, ou seja, na presença de bócio com hipertireoidismo e oftalmopatia de Graves não existe outra possibilidade diagnóstica.

Todos os pacientes apresentam níveis de TSH diminuídos ou suprimidos associados a níveis elevados de T4. A medida do TSH é um excelente parâmetro de triagem do hipertireoidismo, pois pequenos incrementos na produção de hormônio tireoidiano suprem os níveis circulantes de TSH[11]. Se o TSH é baixo e o T4 encontra-se normal, recomenda-se medir o T3, pois 10% dos pacientes podem apresentar somente elevação dos níveis de T3, especialmente no início da doença. A dosagem de T4 livre é mais recomendável, pois sua medição sofre menor interferência que o do T4 total[12].

A detecção de TRAb em pacientes com doença de Graves chega a 99%, porém sua aplicação diagnóstica deve ser limitada apenas quando há dúvida no diagnóstico etiológico. A realização da medida para TRAb no terceiro trimestre também tem importância em mulheres grávidas com história passada ou presente de doença de Graves, para avaliar o risco de disfunção tireoidea fetal ou neonatal, pois o TRAb atravessa a barreira placentária, podendo estimular ou até mesmo inibir a tireoide fetal, causando hiper ou hipotireoidismo transitório, respectivamente[13,14]. A avaliação de TRAb pode ser útil durante o tratamento medicamentoso, pois a diminuição ou desaparecimento deste anticorpo, indica maior chance de remissão da doença.

O mapeamento e a captação da tireoide também devem ser solicitados quando há dúvida no diagnóstico etiológico. Classicamente, o mapeamento da tireoide, tanto com tecnécio quanto com iodo (^{123}I ou ^{131}I) revela uma glândula aumentada e hiperfuncionante. A captação com iodo mostra-se bastante aumentada, refletindo maior capacidade da tireoide na produção dos hormônios tireoidianos[1].

A ultrassonografia da tireoide também deve ser solicitada somente se há dúvida quanto a presença de nódulos. O exame de ultrassom irá determinar o tamanho e as características do(s) nódulo(s). Na presença de nódulo tireoidiano, o mapeamento e a captação da tireoide deve

Tabela 2. Aspectos clínicos da doença de Graves[2]

Manifestações de hipertireoidismo	
Sintomas	**Sinais**
Hiperatividade, irritabilidade, insônia, ansiedade	Taquicardia sinusal, fibrilação atrial
Intolerância ao calor, sudorese excessiva	Tremores finos, hipercinesia, hiper-reflexia
Palpitações	Pele quente e úmida
Fadiga, fraqueza	Eritema palmar, onicolise
Dispneia ao exercício (exacerbação de asma)	Queda de cabelos
Perda de peso (com hiperfagia)	Miopatia proximal
Ganho ponderal (raro)	Insuficiência cardíaca congestiva (alto-débito)
Prurido	Paralisia periódica
Sede e poliúria	
Hiperdefecação	
Oligomenorreia/amenorreia, perda de libido	
Disfunção erétil	
Dispepsia, náusea	
Manifestações da doença de Graves	
Bócio difuso	
Oftalmopatia	
Sintomas	**Sinais**
Desconforto ocular, sensação de areia nos olhos	Edema periorbitário
Desconforto doloroso retro-ocular	Retração palpebral
Diminuição da acuidade visual	Eritema conjuntival
Lacrimejamento	Edema conjuntival (quemose)
Diplopia	Proptose
	Oftalmoplegia
	Perda da visão para cores (neuropatia óptica)
	Papiledema (neuropatia óptica)
Dermopatia localizada (mixedema pré-tibial)	
Acropaquia tireóidea	

ser feito sequencialmente, pois se o nódulo for captante ("quente"), não há indicação de punção, tratando-se de adenoma folicular tóxico[3]. Caso o mapeamento revele um nódulo frio, a indicação de punção deve seguir os critérios de nódulo tireoidiano. De maneira geral, na doença de Graves, a ultrassonografia mostra uma tireoide aumentada difusamente, com parênquima heterogêneo e hipoecoico, e com vascularização difusamente aumentada. Este exame pode ser útil durante o tratamento medicamentoso, para avaliar boa resposta com diminuição do volume e da vascularização[15].

Em aproximadamente 75% dos pacientes com doença de Graves encontramos a presença de anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) ou antitireoglobulina (anti-Tg), que confirmam apenas a presença de doença autoimune. Por outro lado, na tireoidite de Hashimoto, não há a detecção de TRAb, indicando mecanismos imunes diferentemente envolvidos (Figura 3) (Algoritmo 1).

Tratamento do hipertireoidismo

Até o momento, as tentativas de tratamento dirigido à produção autoimune de anticorpos estimuladores da tireoide têm sido infrutíferas. Reciprocamente, tem sido descrito o surgimento de hipertireoidismo autoimune em pacientes submetidos à imunossupressão, demonstrando a heterogeneidade da resposta imunológica na doença de Graves[4].

O tratamento de qualquer sintoma adrenérgico típico da tireotoxicose pode ser feito principalmente com repouso e com o uso de betabloqueador. Classicamente utiliza-se propranolol, em doses de 20 até 80 mg, administradas a cada 8 ou 12 horas. A capacidade do propranolol em diminuir a conversão de T4 em T3 ocorre somente em doses acima de 80 mg/dia. Como alternativa, para maior adesão, pode ser dado atenolol 25 a 100 mg, uma vez ao dia. Por ser uma droga mais cardioseletiva, os sinais de taquicardia melhoram, mas os demais sintomas adrenérgicos (nervosismo e tremores) não diminuem. O uso de betabloqueador deve ser evitado em pacientes com asma e com insuficiência cardíaca grave. Alternativamen-

Figura 3. Cintilografia de bócio difuso.

Suspeita de hipertireoidismo

Determinação de TSH e T4L séricos

TSH e T4L normais → Excluído

TSH $\downarrow$ e T4L N → Dosagem de T3L

T3L N → Hipertireoidismo subclínico (doença de Graves ou bócio multinodular tóxico) Excesso de LT4 Doença não tireóidea → Repetir testes em 2-3 meses Avaliação anual se não houver progressão da doença

T3L $\uparrow$ → Hipertireoidismo por T3

TSH $\downarrow$ T4L $\uparrow$ → Hipertireoidismo

TSH $\uparrow$ N T4L $\uparrow$ → Adenoma hipofisário secretor de TSH Resistência ao HT

Hipertireoidismo por T3 / Hipertireoidismo → Doença de Graves; bócio multinodular tóxico Tireoidite de Hashimoto ou subaguda Hipertireoidismo Iatrogênico Hipertireoidismo gestacional CA de tireóide

Algoritmo 1. Fluxograma para avaliação de hipertireoidismo.

te, drogas como bloqueadores de canal de cálcio podem ser utilizadas para controle da taquicardia [1,3].

As modalidades terapêuticas para diminuir a produção excessiva de hormônio tireoidiano são as drogas antitireóideas, iodo radioativo e a cirurgia[16].

Drogas antitireóideas

Tionamidas, metimazol e propiltiouracil são as drogas de escolha para o tratamento da doença de Graves no Brasil[1]. As tionamidas agem inibindo a tireoperoxidase, diminuindo a organificação do iodeto na glândula tireoide e, consequentemente, a produção dos hormônios. Somente o propiltiouracil, em concentrações elevadas, bloqueia a enzima 5'-desiodase, que converte T4 a T3 perifericamente. Esse efeito pode ser vantajoso somente em pacientes com crise tireotóxica. As drogas antitireóideas têm efeitos imunossupressivos desejáveis no tratamento da doença de Graves, promovendo diminuição dos títulos de TRAb, bem como diminuição da infiltração linfocítica tireoidiana[17]. Somente 30 a 40% dos pacientes tratados com droga antitireoidiana apresentam remissão do hipertireoidismo, considerando TSH e hormônios tireoidianos normais após suspensão da medicação por pelo menos 12 meses[18]. Os aspectos considerados favoráveis ao uso de droga antitireoidiana como tratamento definitivo da doença de Graves são: sexo feminino, idade (adulto jovem), bócio pequeno, hipertireoidismo leve e valores baixos de TRAb.

Metimazol

O metimazol é usualmente iniciado com 15 a 40 mg, uma única vez ao dia na quase totalidade dos casos, dose de 60 mg em ocasiões de tirotoxicose muito acentuada, diminuindo-se progressivamente até manter-se entre 5 mg a 10 mg/dia. Alguns autores admitem que doses mais altas estão associadas a maior efeito imunossupressivo e, portanto, maior taxa de remissão[19,20]. O uso combinado de altas doses de antitireoidianos com levotiroxina ("block and replace") também foi associado a maior taxa de remissão[3], porém outros autores não acharam taxa de remissão mais elevada que o tratamento convencional [17].

Recomenda-se o uso da droga antitireoidiana por 12 até 18 meses, antes de determinar se houve remissão imunológica. Para o paciente que necessita de doses altas de medicação, com bócio volumoso (>45g), sem diminuição dos valores de TRAb, manutenção da vascularização da tireoide ao longo do tratamento e tabagista, a remissão com tratamento medicamentoso é pouco provável, podendo logo ser indicado o tratamento definitivo (radioiodo ou cirurgia). Diversos trabalhos demonstram que

a chance de remissão não aumenta com tratamento medicamentoso além de 18 meses. Por outro lado, paciente idoso, com hipertireoidismo leve e que apresenta contraindicações para radioiodoterapia ou cirurgia, pode ser mantido com doses baixas de medicação (metimazol 2,5 a 5 mg/dia) por vários anos[3].

Em até 13% dos usuários, a droga antitireoidiana pode provocar efeitos colaterais leves, como prurido, *rash* e reações urticariformes, principalmente nos primeiros dias de uso de medicação[17]. Não há necessidade de suspensão, podendo associar-se anti-histamínicos, pois as manifestações são autolimitadas. Artralgias e desconforto abdominal também ocorrem e desaparecem após alguns dias de tratamento.

Em até 5% dos usuários, aumento de enzimas hepáticas, tipicamente as canaliculares pode ocorrer. A inflamação hepática, com elevação de AST e ALT é mais rara.

O uso de metimazol durante a gestação tem sido associado a um raro defeito no couro cabeludo fetal (*aplasia cutis*). Malformações congênitas mais graves, como atresia de coanas e fístulas traqueoesofágicas também têm sido associadas ao metimazol. Recomenda-se o uso de PTU no primeiro trimestre de gestação[21].

A agranulocitose é uma complicação rara (até 0,5%), mas extremamente grave e com alta mortalidade. Geralmente ocorre dentro dos primeiros meses de tratamento, em pacientes idosos, com doses superiores a 30 mg/dia. Existem relatos de agranulocitose independente da dose, idade, duração do tratamento, ou de segunda exposição ao antitireoidiano[22]. Todo paciente em uso de metimazol deve ser orientado a realizar leucograma quando apresentar febre, dor de garganta ou outra infecção, e interromper a droga até a exclusão de agranulocitose. A recuperação de agranulocitose normalmente leva alguns dias, mas pode ser letal se a infecção não for prontamente tratada. Fator estimulador de granulócitos (G-CSF) tem sido utilizado como terapia adjuvante em casos graves[22]. No caso de agranulocitose, o PTU também não deve ser administrado.

Propiltiouracil (PTU)

PTU tem sido usado cada vez menos na prática clínica, restringindo seu uso apenas no primeiro trimestre da gestação, nos casos de crise tireotóxica (por inibir a 5'-deiodinase em doses altas) e em pacientes com efeitos colaterais relacionados ao metimazol[17]. Entretanto, cerca de 50% dos pacientes que apresentam efeitos colaterais ao metimazol também podem apresentar ao PTU.

A dose de PTU varia de 100 a 900 mg/dia, que deve ser dividida em 2 a 3 ingestões ao dia, pois sua meia-vida é curta. Ensaios clínicos mostram superioridade do metimazol em relação ao PTU[23], tanto a desvantagem de ser administrada várias vezes ao dia como a menor capacidade de inibir a organificação do iodo, em relação ao metimazol. Além disso, o uso prévio de PTU está mais relacionado ao insucesso terapêutico com radioiodo, do que com metimazol[3,24].

Os efeitos colaterais do PTU também incluem prurido, *rash* e artralgia. Raramente causa agranulocitose e, portanto, neste caso, não deve ser usado como substituto do metimazol[25].

A presença de vasculite com anticorpo citoplasmático de neutrófilo (ANCA) tem sido relatada em associação ao uso de PTU, caracterizando lesões cutâneas e nefrite (Figura 4).

A hepatotoxicidade do PTU é a complicação mais preocupante, por levar a necrose hepática focal, até hepatite fulminante, com necessidade de transplante e óbito, especialmente em crianças. A hepatotoxicidade ocorre tipicamente dentro dos primeiros 90 dias de uso e não está relacionada com a dose. PTU não deve ser utilizado se houver elevação de transaminases. Embora o metimazol também causa lesão hepática, a disfunção é colestática, podendo ser usada em casos de hepatotoxicidade por PTU, exceto nos casos muito graves.

Radioiodoterapia

O tratamento da doença de Graves com radioiodo é considerado um recurso seguro, eficiente e com excelente relação custo-benefício. A radioiodoterapia pode ser oferecida como tratamento inicial da doença de Graves ou como tratamento definitivo, após recidiva ou falha do tratamento medicamentoso[26,27]. É prudente evitar o tratamento em crianças menores de 7 anos, e não deve ser usado em grávidas ou em mulheres que estão amamentando. As pacientes devem ser advertidas para evitar a concepção por 3-6 meses após o tratamento. Não existe risco teratogênico estabelecido para o radioiodo, mas o uso inadvertido após a 10ª-12ª semana de gestação, quando a tireoide fetal já se desenvolveu, pode levar ao hipotireoidismo congênito.

Radioiodoterapia também deve ser evitada em pacientes com câncer da tireoide e na presença de nódulo tireoidiano com citologia suspeita ou indeterminada, pois o seguimento do nódulo ficará prejudicado[1].

A radiação do ^{131}I causa destruição tecidual, com intenso processo inflamatório local até fibrose levando a diminuição da produção dos hormônios tireoidianos até o hipotireoidismo. Dez a quinze dias após, o paciente pode apresentar dor na região anterior do pescoço e pio-

Figura 4. Vasculite por PTU.

ra do hipertireoidismo, em decorrência do processo inflamatório. Geralmente, os anti-inflamatórios não-hormonais são suficientes para obter analgesia e prednisona raramente é necessária.

A oftalmopatia de Graves pode exacerbar-se após o radioiodo, especialmente em fumantes, pela exposição maior a antígenos liberados com o processo inflamatório. Portanto, a radioiodoterapia é contraindicada na presença de oftalmopatia em atividade e oftalmopatia grave. Nos casos com exoftalmopatia, a piora pode ser prevenida com o uso de glicocorticóide em dose baixa, como prednisona 0,3 a 0,5 mg/kg/dia, iniciado no mesmo dia ou no dia seguinte à dose de radioiodo, com manutenção por 30 dias e redução progressiva após 2 a 3 meses[28, 29].

A administração de droga antitireoidiana imediatamente antes ou após o radioiodo pode reduzir sua eficiência terapêutica, particularmente, o propiltiuracil[24]. Os pacientes com tireotoxicose leve a moderada podem receber a radioiodoterapia sem necessitar de tratamento prévio com droga antitireoidiana. Entretanto recomenda-se utilizar o betabloqueador para prevenir o aumento da frequência cardíaca ou outros sintomas adrenérgicos. Em pacientes com tireotoxicose grave ou idosos ou portadores de doença cardiovascular é aconselhável utilizar a droga antitireoidiana, com a sua suspensão até 7 dias e a sua reintrodução 5 a 7 dias após a radioiodoterapia[3]. Raros casos de crise tireotóxica foram relatados após radioiodoterapia, embora piora da insuficiência cardíaca e tromboembolismo possam ser observados[9].

Embora o objetivo ideal desta modalidade seja obter o eutireoidismo, isto raramente ocorre. As tentativas de se estabelecer uma dose ótima de ^{131}I para minimizar o surgimento de hipotireoidismo têm resultado frequentemente em insucesso terapêutico ou hipertireoidismo subclínico persistente. A abordagem com doses únicas e fixas, isto é, 5 mCi (185 MBq) para glândulas com pequeno volume, 10 mCi (370 MBq) para glândula volume médio e 15 mCi (555 MBq) para glândulas volumosas, têm sido consideradas efetivas. O cálculo da dose única de ^{131}I mais frequentemente utilizado baseia-se no percentual de captação de iodo em 24 horas e no volume da glândula obtido por ultrassonografia ou cintilografia[26]. Geralmente as doses variam de 10 a 20 mCi.

O hipotireoidismo após a radioiodoterapia geralmente ocorre nos primeiros 3 meses e raramente após 12 meses. A redução do volume da glândula também é notada até o primeiro ano após a dose. Menos de 5% dos pacientes submetidos à radioiodoterapia necessitam de nova dose após 12 meses. Nestes casos, a nova dose de radioiodoterapia pode ser dada após 12 meses, sempre mais alta pela radiorresistência inicial[27] (Tabela 3).

Cirurgia

A opção cirúrgica para doença de Graves está indicada em indivíduos com contraindicações para o tratamento medicamentoso (reações adversas graves) e com a impossibilidade de submeter-se à radioiodoterapia, como na gravidez, coexistência de nódulo tireoidiano de natureza indeterminada, bócio muito volumoso ou com sintomas compressivos, presença de exoftalmopatia grave e pacientes que desejam engravidar nos próximos 6 meses[3,30].

O ideal é submeter o paciente à tireoidectomia total em eutireoidismo, evitando o risco de crise tireotóxica por manipulação cirúrgica. Quando não há possibilidade do preparo pré-operatório do paciente com droga antitireoidiana é preconizado o uso de propranolol.

A administração de antitireoidiano em combinação com iodeto de potássio 7 a 10 dias antes da cirurgia proporciona a diminuição da vascularização da glândula, diminuindo o risco de hemorragia[3].

A incidência de complicações pós-cirúrgicas depende essencialmente da habilidade do cirurgião. Lesão do nervo recorrente laríngeo, hipoparatiroidismo permanente e hematoma são as possíveis complicações cirúrgicas, embora com taxa de mortalidade < 1% nos grandes centros. Ao redor de 25% das tireoidectomias causam hipocalcemia transitória e podem ser corrigidas pela suplementação oral de cálcio e raramente é necessária a reposição com vitamina D[31].

Atualmente a tireoidectomia total é indicada em todos os pacientes com doença de Graves, para evitar qual-

Tabela 3. Fatores relevantes para a escolha de terapia em pacientes recentemente diagnosticados com hipertireoidismo – Graves

Fator	Drogas antitireóideas	Iodo radioativo
Tempo usual para melhora inicial	2-4 semanas (+ de 90%)	4-6 semanas (70%)
Recidiva pós tratamento	60 - 70%	5-20%
Hipotireoidismo	10-15% (15 anos pós terapia)	10-30% (nos 2 anos pós-terapia; 5% a cada ano subsequente)
Outros efeitos adversos	menores em 5% maiores (menos de 1%)	< 1%
Gravidez ou amamentação	Propiltiuracil	Contraindicado
Planejando gravidez	Propiltiuracil	Gravidez deve ser evitada (até 4 meses pós-terapia)
Oftalmopatia grave concomitante	Sem efeitos adversos	Pode piorar pós-terapia principalmente em fumantes; pode ser evitada com uso de glucocorticóides profiláticos
Bócio volumosso	Alta probabilidade de recidiva	Aumento da dose para evitar risco de recidiva
Infância	Tratamento a longo-prazo frequentemente necessário	Risco teórico de CA tireóide

quer recidiva. Portanto, o hipotireoidismo é esperado em 100% dos casos[32].

Bócio multinodular tóxico

Vários fatores etiológicos contribuem para a formação do bócio multinodular autônomo e, eventualmente, tóxico: a heterogeneidade funcional inerente dos nódulos tireóideos, fatores de crescimento, agentes bociogênicos e exposição a excesso de iodo[33]. É a segunda causa mais comum de hipertireoidismo em nosso meio[16]. A tireotoxicose pode ser precipitada pelo aumento da oferta de iodo a pacientes com bócio multinodular, por exemplo, após exame com contraste iodado, uso de amiodarona ou suplementação com iodo em área deficiente, levando ao fenômeno conhecido como Jod-Basedow.

A tireotoxicose no bócio multinodular é mais discreta, com predominância de manifestações cardíacas, como fibrilação atrial. Geralmente acomete indivíduos mais idosos, com história de bócio de longa duração. O bócio multinodular não se associa a oftalmopatia ou dermopatia por não ter origem autoimune. O bócio tende a ser volumoso e pode provocar sintomas compressivos, como disfagia com decúbito e compressão de vasos.

Quadro clínico

A apresentação clínica do bócio multinodular tóxico tem instalação insidiosa dos sintomas e sinais de tireotoxicose, com predomínio de manifestações cardíacas, como taquicardia sinusal, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva[9]. Ao exame físico verifica-se a presença de bócio volumoso, com delimitação de nódulos mesmo à palpação[34].

Diagnóstico laboratorial

Os exames laboratoriais revelam nível sérico de TSH suprimido, com níveis normais de T3 e T4, caracterizando hipertireoidismo subclínico ou níveis séricos T3 e T4 aumentados, com hipertireoidismo evidente[35]. Como a patogênese não é autoimune, TRAb não está presente.

A ultrassonografia da tireoide avalia o tamanho e as características dos nódulos. Na presença de nódulos tireoidianos, o mapa e a captação da tireoide devem ser feitos sequencialmente. Se o nódulo for captante ("quente"), não há indicação de punção, a chance de malignidade é muito baixa[3]. Caso o mapa revele um nódulo frio, a indicação de punção deve seguir os critérios de punção de nódulo tireoidiano. De maneira geral, no bócio multinodular tóxico, a ultrassonografia mostra uma tireoide aumentada com parênquima heterogêneo à custa de mais de um nódulo de tamanhos variados e geralmente heterogêneos, mistos, hipo ou hiperecoicos[34]. A ultrassonografia, além de determinar o volume, também pode delimitar se o bócio é mergulhante e se há desvio da traqueia.

A cintilografia da tireoide pode ser feita com ^{99}Tc ou ^{123}I ou ^{131}I, mostrando distribuição heterogênea, com áreas exibindo maior ou menor captação do radiotraçador. O exame também é válido para determinar a presença de extensão subesternal da tireoide. A captação com iodo mostra-se aumentada, refletindo a maior capacidade de um ou mais nódulos em produzir mais hormônios tireoidianos, mas não atinge valores semelhantes a doença de Graves (Figura 5).

A radiografia simples de tórax pode mostrar desvio da traqueia e alargamento do mediastino superior quando existe um componente mergulhante. Para estabelecer a extensão do componente subesternal, desvio traqueal, com determinação do grau de estreitamento da luz traqueal e compressão de outras estruturas cervicais, deve-se solicitar a tomografia computadorizada. A tomografia computadorizada com contraste iodado deve ser evitada pela possibilidade de induzir o hipertireoidismo em indivíduos portadores de bócio multinodular simples pelo efeito Jod-Basedow .

Tratamento

O tratamento do bócio multinodular tóxico inclui o uso de tionamidas, tireoidectomia e ablação com radioiodo[3].

Drogas antitireoidianas

Diferentemente da doença de Graves, as tionamidas no bócio multinodular tóxico não promovem remissão da doença, e sim promovem o eutireoidismo antes de submeter o paciente à cirurgia ou radioiodoterapia, modalidades terapêuticas preferenciais. Pode-se optar em tratar a longo prazo, o paciente idoso portador de hipertireoidismo leve, com contraindicações para cirurgia ou radioiodoterapia. A dose de metimazol é bem menor que na doença de Graves, variando de 5 a 10 mg ao dia.

Radioiodoterapia

O ^{131}I é o isótopo de escolha para o tratamento com radioiodoterapia. O paciente deve ser submetido a um pré-tratamento com metimazol até se obter o eutireoi-

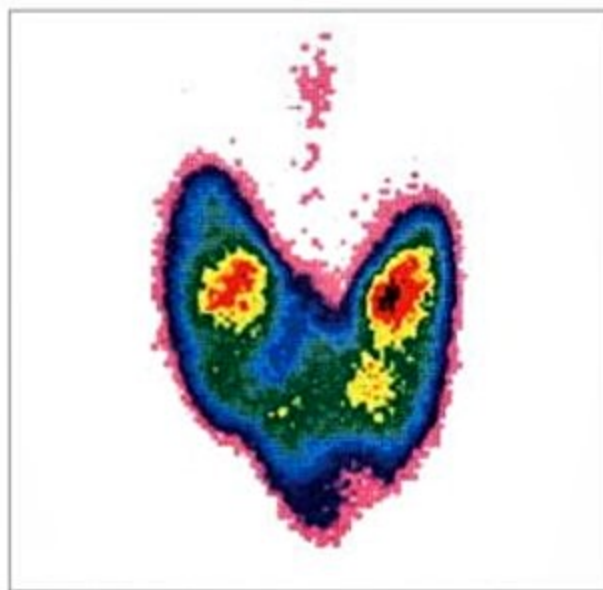



Figura 5. Cintilografia de bócio multinodular tóxico.

dismo. Geralmente são requeridas doses elevadas ^{131}I para o sucesso terapêutico, pois o bócio é geralmente volumoso. Nesta situação pode ser utilizado o TSH recombinante para estimular a captação de radioiodo e redução da dose fornecida de ^{131}I[36]. Recomenda-se limitar o consumo dietético de iodo, sete dias antes e durante o tratamento, para elevar ao máximo o efeito terapêutico. Se o paciente estiver sob metimazol, este pode ser descontinuado quando a restrição iódica for iniciada. Embora alguns especialistas calculem a dose a ser dada de acordo com o volume estimado da glândula, a captação de radioiodo e a radiação desejada por grama de tireoide, outros preferem fornecer uma dose empírica de ^{131}I. A radiação levará à destruição e diminuição da população dos folículos tireoidianos com consequente diminuição do bócio; assim como na doença de Graves, o efeito do tratamento é o surgimento de hipotireoidismo.

Vários estudos têm sido conduzidos nos últimos anos avaliando a utilização de TSH recombinante (rhTSH) como adjuvante da radioiodoterapia, por aumentar a absorção de ^{131}I nos bócios multinodulares[36]. Doses tão baixas quanto 0,1 mg parecem ser eficazes no tratamento. Este procedimento também reduz o nível da atividade de ^{131}I administrada, altera a distribuição do ^{131}I na tireoide, reduz a dose de absorção, e pode também reduzir o volume do bócio. Uma grande desvantagem, no entanto, é a indução de hipotireoidismo em um grande número de pacientes, além de provocar um aumento transitório no volume da tireoide, causando desconforto e mais raramente, sintomas obstrutivos na primeira semana de tratamento. Neste período, hipertireoidismo foi observado na maioria dos pacientes, consequentemente aumentando a morbidade particularmente em idosos. O uso de rhTSH como adjuvante do radioiodo no tratamento de bócio multinodular não foi ainda aprovado[1]. rhTSH modificado para liberação mais lenta também tem sido estudado, mostrando um futuro promissor.

Cirurgia

Quando o bócio multinodular tem grande volume e provoca sintomas compressivos, a tireoidectomia pode ser indicada. A remoção total da glândula é preconizada, embora a remoção parcial deva ser feita quando a nodularidade é unilateral[31]. Indica-se o tratamento pré-operatório com droga antitireoidiana, mas não com iodo, que tem o potencial de exacerbar o hipertireoidismo. É importante contar com um cirurgião experiente para reduzir a morbidade e mortalidade cirúrgica.

Adenoma tóxico

O adenoma tóxico, ou nódulo tireoidiano funcionante autônomo, é a terceira causa de hipertireoidismo a causar tireotoxicose. Aparentemente, sua maior incidência geográfica tem relação com a deficiência de iodo. Afeta mais mulheres que homens, preferencialmente acima de 30 anos. Os adenomas tóxicos são causados por alterações monoclonais de tireócitos, que apresentam aumento da captação de iodo e, consequentemente, a síntese de hormônio tireoidiano[3]. Podem ser causados por mutações somáticas ativadoras do TSHR ou, mais raramente, mutações somáticas ativadoras da subunidade alfa da proteína G (GSA). Ambas provocam a ativação constitutiva da adenilciclase-AMP cíclica, desencadeando a formação de hormônios tireoidianos independente da ação do TSH.

Diagnóstico

A partir de 3-4 cm os adenomas tóxicos já são palpáveis e apresentam produção hormonal suficiente para causar as manifestações clínicas da tireotoxicose. Os sintomas apresentam-se de forma mais insidiosa comparados à doença de Graves, com predomínio de sintomas cardiovasculares. Como a patogênese não é autoimune, não existe a oftalmopatia e dermatopatia da doença de Graves, assim como TRAb está ausente.

Como o eixo hipófise-tireoide está conservado, a produção autônoma do adenoma tóxico de hormônios tireoidianos, especialmente T3, inibe a secreção de TSH. Consequentemente, o TSH baixo não estimula o tecido tireoidiano normal. Na presença de TSH baixo ou suprimido e nódulo, a cintilografia da tireoide é mandatória[1].

Com o uso de ^{99m}Tc, ^{123}I ou ^{131}I, o adenoma tóxico surge como área "quente", ou seja, mais captante que o tecido tireoidiano normal. Quanto maior a supressão do tecido tireóideo normal, menor será a sua visualização[37] (Figura 6).

A ultrassonografia revela nódulo único (raramente mais de um nódulo), geralmente ocupando quase todo um lobo, com características ultrassonográficas bastante variáveis[34]. Geralmente encontra-se nódulo grande, sólido ou misto, geralmente hipoecogênico, com vascularização periférica e central. Apesar do tamanho (> 3 cm) e das características ultrassonográficas, não há necessidade de punção aspirativa, pois o adenoma tóxico tem sempre etiologia benigna[3].

Tratamento

Os tratamentos de escolha para o adenoma tóxico são a radioiodoterapia ou a cirurgia. As tionamidas levam o paciente ao eutireoidismo, mas com a descontinuidade, o hipertireoidismo retorna.

O ^{131}I tem sido usado com sucesso para tratamento do hipertireoidismo do adenoma tóxico. A dose de radioiodo preconizada é alta, em comparação com o tratamen-

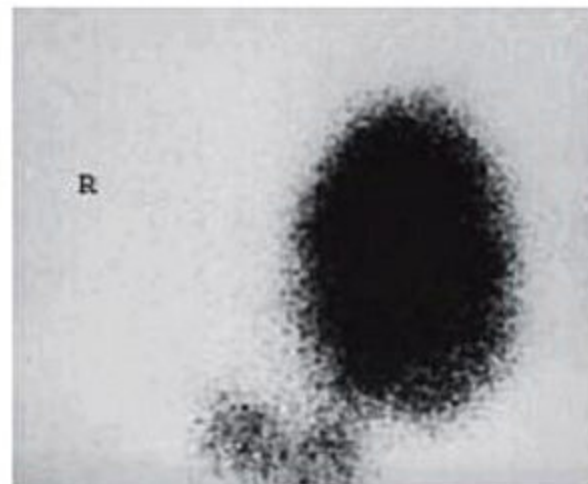



Figura 6. Cintilografia de adenoma tóxico.

to da doença de Graves (geralmente 30 mCi)[38]. Observa-se a diminuição do tamanho do nódulo, mas não seu desaparecimento. Pode ocorrer hipotireoidismo transitório, pois o radioiodo destrói o adenoma, mas o tecido contralateral sadio está suprimido, levando algumas semanas para ser estimulado pelo aumento progressivo do TSH. O hipotireoidismo pode ser definitivo também por destruição do tecido sadio por contiguidade da radiação. A chance de recorrência do hipertireoidismo é rara.

A remoção cirúrgica dos adenomas tóxicos pode ser indicada, quando há sinais compressivos ou na presença de grandes nódulos (> 6 cm de diâmetro). A lobectomia é o procedimento indicado, e cerca de 40% dos pacientes desenvolvem hipotireoidismo permanente, principalmente idosos.

Tumores trofoblásticos

A mola hidatiforme e o coriocarcinoma são causas raras de hipertireoidismo. Elas constituem a neoplasia maligna trofoblástica gestacional, produzindo grandes quantidades de gonadotrofina coriônica (hCG). Pela sua semelhança com o TSH e pela alta concentração, o hCG se liga ao TSHR das células tireoidianas, produzindo o hipertireoidismo. A remoção cirúrgica da mola ou a quimioterapia apropriada do coriocarcinoma curam o hipertireoidismo[39].

Tireotoxicose não associada ao hipertireoidismo

Tireoidite subaguda

Esta entidade, conhecida como tireoidite de De Quervain, tireoidite dolorosa, tireoidite de células gigantes ou tireoidite granulomatosa, é causada por comprometimento da tireoide por processo inflamatório geralmente precedido por uma infecção viral do trato respiratório superior. O quadro caracteriza-se por dor na região cervical anterior, irradiada para os ouvidos (simulando otite), mandíbula ou área occipital. Pode ser uni ou bilateral. A tireoide, usualmente, encontra-se firme e bastante dolorosa à palpação e à deglutição. Os sintomas sistêmicos são comuns e podem incluir indisposição geral, febre baixa, mialgia e cansaço[40].

Diagnóstico

O diagnóstico clínico pode ser suspeito, quando os sinais e sintomas habituais estão presentes, mas pode ser confundido com os estágios iniciais da tireoidite aguda supurativa. Alguns pacientes não apresentam a dor típica e a rigidez glandular, passando desapercebida. O episódio de tireoidite subaguda é geralmente autolimitado, com duração de 6 a 12 semanas, podendo estender-se por períodos de até 1 ano. As manifestações de tireotoxicose, quando presentes, regridem em cerca de 6 semanas. Nesta fase tóxica, há liberação maior de T4 do que T3, pois a síntese de T4 é muito maior. Devido a lesão, há liberação de grandes quantidades de tireoglobulina na circulação, ajudando no diagnóstico. Alguns autores usam a relação T3:T4 (ng:mcg) < 20 sugestiva de tireoidite subaguda[3].

O processo de recuperação da função glandular pode passar por fase de hipotireoidismo transitório, que pode perdurar por até 2 meses. A velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa, marcadores de processo inflamatório, geralmente encontram-se bastante elevadas durante a fase aguda do distúrbio. A captação com radioiodo está caracteristicamente diminuída. A ultrassonografia demonstra parênquima glandular difusamente hipoecogênico[15]. A punção aspirativa por agulha fina não é indicada, mas, quando realizada, revela células gigantes características do processo inflamatório.

Tratamento

Geralmente a aspirina, ou outro anti-inflamatório não esteroide, alivia a dor leve. Para dores mais intensas pode ser necessário o uso de glicocorticoide. Utiliza-se a prednisona 20 a 40 mg 1 vez ao dia, por 1 a 2 semanas, reduzindo a dose progressivamente no transcorrer de 4 semanas (a retirada precoce favorece o retorno da dor). A dor deve desaparecer em cerca de 1 a 2 dias. Se isso não acontecer, o diagnóstico deve ser questionado. A tireotoxicose não exige tratamento específico, sendo indicado somente o uso de betabloqueadores para controle de taquicardia. Na fase de hipotireoidismo, o tratamento deve ser instituído somente se a paciente estiver sintomática, pois será transitória[41].

Tireoidite subaguda linfocítica

A tireoidite subaguda linfocítica é também conhecida como tireoidite esporádica silente ou tireoidite pós-parto, quando associa-se a este período[13,14].

O provável mecanismo é autoimune, pois a tireoide caracteriza-se por infiltrado linfocítico e ocorre positivação dos anticorpos anti-TPO. O TRAb muito raramente está presente. Nos casos com concentrações aumentadas de anti-TPO, podemos considerar uma fase subaguda da tireoidite de Hashimoto, evoluindo para hipotireoidismo. O que difere da tireoidite subaguda dolorosa é a ausência de quadro infeccioso associado e, portanto, não apresentam dor. A evolução é semelhante, entretanto o hipotireoidismo acontece com muito mais frequência.

Diagnóstico

Na fase tireotóxica, o TSH está suprimido e os níveis séricos de hormônios tireoidianos estão elevados. A relação T3:T4 (ng:mcg) sugestiva de tireoidite é < 20. Como o processo inflamatório é autoimune e não desencadeado por processo infeccioso, os marcadores VHS e PCR não se encontram aumentados. A tireoglobulina sérica está elevada e a captação com iodo está diminuída. Já se nota elevação de anti-TPO[13].

O paciente evolui para a fase de recuperação, com hipotireoidismo e depois a recuperação até o eutireoidismo ou hipotireoidismo. A ultrassonografia pode evidenciar uma glândula pouco aumentada com textura heterogênea e hipoecogenicidade difusa. A vascularização pode estar aumentada[15]. Se for realizada a PAAF, observa-se a presen-

ça de linfócitos, macrófagos, coloide escasso, algumas células de Hurthle e poucas células epiteliais.

Tratamento

O tratamento deve ser feito somente com beta-bloqueadores para melhora dos sintomas adrenérgicos na fase tóxica. Se os sintomas persistirem por período superior a 3 ou 4 meses, é aconselhável reavaliação para excluir o diagnóstico de doença de Graves[42].

Tireotoxicose factícia

O excesso de ingestão de hormônios tireoidianos é muito frequente, seja ele prescrito por profissional pouco habituado a manipular as doses adequadas de T3 ou T4, seja por ingestão voluntária do paciente para obter maior gasto energético para perda ponderal. O quadro clínico da tireotoxicose factícia dependerá da quantidade e duração da ingestão hormonal. O nível de TSH e a captação com radioiodo estarão suprimidos. O nível circulante de T4 se encontra acima do limite superior da normalidade, mas estará deprimido se houver consumo preferencial de L-T3 ao invés de L-T4. O baixo nível sérico de tireoglobulina e a ausência de bócio servirão como evidências de fonte exógena de hormônio tireoidiano. No Brasil, formulações com T3 e derivados (Triac®) são proibidas, mas podem ser encontradas e usadas via oral ou mesmo em produtos injetáveis para mesoterapia[43].

Struma ovarii

Nesta síndrome, o ovário ou o pedículo ovariano contém tecido tireoidiano ectópico, que eventualmente pode se tornar hiperativo, resultando em uma tireotoxicose leve[41]. É extremamente rara, e corresponde a cerca de 2% dos tumores ovarianos. Esses tumores são de origem epitelial, e surgem antes da 5ª ou 6ª décadas de vida. Para ser classificado como *struma ovarii*, o tecido tireóideo deve estar histologicamente predominante na lesão. A tireotoxicose ocorre em até 10% dos casos. A malignidade ocorre em cerca de 25% dos casos com metástases descritas em fígado e peritônio, comportando-se como carcinomas tireóideos, predominando as lesões papilíferas sobre as foliculares. O tratamento envolve a remoção cirúrgica, realizada em grande parte devido ao risco de malignidade no tecido *struma* e de cura do hipertireoidismo. O tratamento pré-operatório com betabloqueadores e drogas antitireoidianas pode ser feito para garantir o eutireoidismo antes da cirurgia. Em casos de suspeita de *struma ovarii* metastático maligno, o tratamento com iodo radioativo é geralmente dado após a remoção cirúrgica tanto do tumor do ovário quanto da tireoide do paciente para potencializar a ação nas células malignas residuais.

Metástases funcionantes de câncer tireóideo

Tipicamente, os pacientes apresentam um carcinoma folicular amplamente metastático, principalmente em pulmões. Recentemente, foi relatada tireotoxicose em pacientes com câncer de tireoide metastático após receberem múltiplas injeções de TSH recombinante humano. Em geral, a metástase é tratada com iodo radioativo[44].

Ingestão de iodo

Em geral, a tireoide mantém sua função normal mesmo em exposição a grandes quantidades de iodo. Os indivíduos sob risco de desenvolvimento de hipertireoidismo causado por excesso de iodo incluem portadores de bócio e pacientes eutireóideos tratados previamente com droga antitireoidiana por doença de Graves[33].

A amiodarona exibe tendência peculiar para provocar disfunção tireóidea[45]. A prevalência de tireotoxicose induzida por amiodarona varia entre 1 e 13%, sendo mais frequente em áreas insuficientes de iodo. Foram descritos dois subtipos de tireotoxicose induzida por amiodarona: o tipo I é encontrado em indivíduos suscetíveis, portadores de bócio multinodular, adenoma funcionante ou doença de Graves latente e desencadeada pelo excesso de iodo (efeito Jod-Basedow). O tipo II corresponde a uma forma de tireoidite destrutiva provocada pelo efeito tóxico direto da droga e pode ser encontrado em pacientes com tireoide normal, em que o hipertireoidismo ocorre pela liberação de hormônio tireoidiano pré-formado (Tabela 4). A apresentação clínica pode passar desapercebida, com sintomas inespecíficos como perda de peso, pois a amiodarona tem efeitos betabloqueadores, diminuindo, portanto, a taquicardia e a sudorese.

Nos casos de tireotoxicose induzida por amiodarona tipo I, conforme a situação cardiológica, a amiodarona pode ser retirada ou mantida por algum tempo após a introdução da droga antitireoidiana. Entretanto, alguns pacientes desenvolvem uma forma refratária de tireotoxicose de difícil tratamento. Tanto as tionamidas quanto o radioiodo (devido à grande quantidade de iodo e à baixa captação glandular) podem ser ineficazes, restando a tireoidectomia como alternativa capaz de produzir o efeito terapêutico desejado. Na tireotoxicose induzida por amiodarona tipo II, o tratamento preconizado é prednisona na dose de 20 a 40 mg/dia por 15 a 30 dias, com redução progressiva. Geralmente a resposta é rápida, com melhora da tireotoxicose em 1 a 2 semanas. Apesar dos mecanismos serem diferentes, a determinação do diagnóstico é muitas vezes difícil e podem ocorrer simultaneamente no mesmo indivíduo. Além disso, como o tratamento é muito diferente para cada forma, é importante para o clínico saber distingui-las adequadamente. Podem existir pacientes com a forma mista, caracterizados pela pouca resposta à monoterapia com metimazol ou corticoide, porém respondem à combinação. Nos casos de difícil diferenciação entre os tipos I e II, alguns autores sugerem iniciar um tratamento combinando metimazol 40 mg/dia e prednisona 40 mg/dia. Se houver rápida melhora em 1 a 2 semanas, provavelmente o paciente apresenta a tireotoxicose tipo II e suspende-se o metimazol. Se não, as duas drogas devem ser continuadas por 1 a 2 meses.

Tabela 4. Classificação da tireotoxicose induzida pela amiodarona (TAI)

	TAI tipo I	TAI tipo II
Bócio	Frequentemente presente	Habitualmente ausente
Autoanticorpos tireóideos	Frequentemente presentes	Habitualmente ausentes
Níveis séricos de interleucina-6	Normais ou discretamente elevados	Bastante aumentados
Captação de 123I ou 131I	Baixa; normal; elevada	Baixa; ausente
Cintilograma	Possível	Impossível
Padrão ultrassonográfico de fluxo sanguíneo por Doppler colorido	Hipervascularização	Hipovascularização; hipoecogeneidade
Resposta terapêutica às tionamidas	Sim	Não
Resposta terapêutica ao perclorato	Sim	Não
Resposta terapêutica aos glicocorticoides	Não	Sim
Terapia cirúrgica	Sim, às vezes	Raramente necessária
Radioiodoterapia	Possível benefício	Não
Evolução	Regressão espontânea ou tireotoxicose prolongada	Regressão espontânea, às vezes, com hipotireoidismo transitório

Situações especiais

Tireotoxicose na gravidez

A prevenção é a melhor conduta para as mulheres com doença de Graves que desejam engravidar, pois esta condição clínica pode sofrer complicações em cerca de 1 em 500 mulheres[13,14]. O hipertireoidismo materno pode levar ao aborto, parto prematuro e eclâmpsia. Além de poder causar, no feto, baixo peso e retardo de crescimento intrauterino. Devido a passagem de TRAb, tanto estimulador quanto inibidor, pode causar hipertireoidismo e hipotireoidismo transitório neonatal, respectivamente. Em geral, a doença de Graves melhora ao longo da gestação, e com piora na fase pós-parto. A droga antitireoidiana constitui o tratamento de eleição, na menor dose possível, pois pode atravessar a placenta, causando hipotireoidismo fetal. Betabloqueadores devem ser usados com cautela, por causarem restrição uterina. A tireoidectomia somente é indicada quando a gestante apresenta mau controle do hipertireoidismo, necessitando de doses altas de antitireoidianos, ou na presença de bócio com sintomas compressivos ou contraindicação ao uso de antitireoidianos. A cirurgia deve ser realizada no segundo trimestre da gravidez. A preparação pré-operatória com iodeto não é indicada, porque cruza a placenta e podem causar bócio e hipotireoidismo transitório neonatais. Propiltiouracil é a droga de escolha somente no primeiro trimestre de gestação, pois o metimazol é teratogênico, causando aplasia cútis e atresia coanal[21]. A dosagem da droga antitireoidiana é ajustada durante o curso da gravidez, com o intuito de manter os níveis de hormônio tireoidiano no terço superior da faixa normal. Mesmo a gestante já tratada de doença de Graves deve ser monitorada com TRAb no terceiro trimestre, pois títulos elevados podem favorecer ao desenvolvimento de hipo ou hipertireoidismo neonatal[13,14].

Durante o período de aleitamento materno, o uso de metimazol é preconizado após a mamada, para evitar a possibilidade, mesmo que mínima, da passagem para o lactente.

Tireotoxicose em idosos

Pacientes idosos portadores de hipertireoidismo muitas vezes apresentam-se com sinais e sintomas não específicos e atenuados, passíveis de serem atribuídos a outras doenças ou a idade avançada. Inapetência, perda de peso, depressão e isolamento social acompanhados de hipertireoidismo laboratorial são referidos como síndrome do hipertireoidismo apático[46].

Crise tireotóxica

A crise tireotóxica é uma entidade bastante rara, porém com alta mortalidade (20-30%)[47,48]. O diagnóstico da crise tireotóxica é feito com base clínica. As manifestações principais são febre elevada com sudorese profusa, taquicardia (às vezes, com frequência superior a 140 bpm), agitação, confusão, delírio ou psicose, que pode evoluir para estupor e coma. Sintomas de hipertiroidismo são exacerbados, podendo incluir intensa taquicardia, comprometimento neurológico, disfunção gastrointestinal e hepático. Burch e Wartofsky[47] construíram uma escala para distinguir, de forma semiquantitativa, a tirotoxicose não complicada, a crise tireotóxica iminente e a crise tireotóxica estabelecida, e determinaram critérios para diagnosticar esta condição clínica, que pode ser precipitada por traumas, infecções, cirurgias e ingestão de doses elevadas de iodo (Tabela 5).

Pelo menos dois mecanismos fisiopatológicos essenciais parecem conduzir o hipertiroidismo grave para a crise tireotóxica. O primeiro seria devido ao aumento súbito de hormônio tiroidiano circulante liberado pela glândula (p. ex., cirurgia tiróidea, retirada de droga antitiroidiana, terapia com radioiodo, palpação tiróidea vigorosa, uso de contrastes iodados). O segundo mecanismo resulta da elevação repentina na disponibilidade de hormônio tiroidiano livre no organismo, pela redução da capacidade de ligação das proteínas transportadoras de hormônio tiroidiano, por exemplo, na combinação de hipertiroidismo exacerba-

Tabela 5. Critérios diagnósticos para a crise tireotóxica*

Disfunção termorreguladora	Pontos	Disfunção cardiovascular	Pontos
Temperatura		*Taquicardia*	
37,2–37,7 °C	5	99–109 bpm	5
37,8–38,2 °C	10	110–119 bpm	10
38,3–38,8 °C	15	120–129 bpm	15
38,9–39,3 °C	20	130–139 bpm	20
39,4–39,9 °C	25	> 139 bpm	25
> 40 °C	30	**Insuficiência cardíaca congestiva**	
		Leve	
Efeitos no sistema nervoso central		Edema pedal	5
Leve		*Moderada*	
Agitação	10	Roncos pulmonares bibasilares	10
Moderado		*Severa*	
Delírio, psicose, letargia extrema	20	Edema pulmonar	15
Severo		Fibrilação atrial	20
Convulsões, coma	30		
Disfunção hepática e gastrointestinal		**História de causa precipitante**	
Moderada		Positiva	10
Diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal	10	Interpretação:	
Severa		> 44 pontos: crise tireotóxica	
Icterícia de causa indefinida	20	25–44 pontos: crise tireotóxica iminente < 25 pontos: tireotoxicose não complicada	

*Modificada de Burch e Wartofsky[47]

Tabela 6. Tratamento da crise tireotóxica

Inibição da formação de HT
MMI: 20 mg/4h (via oral ou sonda nasogástrica)
ou PTU: 200 mg/4h (via oral ou sonda nasogástrica)
Inibição da liberação de HT
Iodo: Lugol: 10 gotas 3 vezes ao dia VO ou por sonda nasogástrica
Iodeto de potássio (SSKI): 5 gotas cada 6h VO ou por sonda nasogástrica
Iodeto de sódio (NaI): 0,5 – 1 g EV cada 12h
ou carbonato de lítio: 300 mg cada 6h
Bloqueio adrenérgico
Propranolol: 40–80 mg VO cada 4–6 h 0,5–1 mg EV cada 5–10 minutos
ou esmolol: 250–500 µg/kg EV, seguida por infusão EV de 50–100 µg/kg/min
Alternativa ao bloqueio adrenérgico
Bloqueadores de canal de cálcio: diltiazem: 30–60 mg cada 4–6h/dia
Medidas de suporte
Hidrocortisona: 100 mg EV; repetir a cada 8h completando 300 mg/dia
Dexametasona: 2 mg EV cada 6h ou 0,5 mg VO cada 6h
Tratamento da hipertermia
Antipiréticos: acetaminofen
Correção da desidratação
Reposição de líquidos incluindo dextrose 5%, eletrólitos e vitaminas
Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva
Digoxina
Terapia do fator precipitante

do com cirurgias não tiróideas, infecção, acidente cerebrovascular, tromboembolismo pulmonar, trabalho de parto, cetoacidose diabética, agressão emocional e trauma.

Os pacientes com crise tirotóxica devem ser controlados em unidade de terapia intensiva, com os objetivos de reduzir a exposição do organismo aos hormônios tiroidianos, promover bloqueio beta-adrenérgico, medidas de apoio e identificar e tratar o fator precipitante da descompensação (Tabela 6). A remoção dos hormônios tireoidianos circulantes pode ser feita em casos extremos, através de plasmaférese, quando há deterioração progressiva do quadro clínico apesar da terapia convencional descrita acima. O tratamento de suporte deve proporcionar o controle da hipertermia com paracetamol e resfriamento corpóreo. A identificação de um fator precipitante, especialmente os focos infecciosos auxiliam na melhora clínica[49].

Considerações finais

Ao longo deste capítulo pudemos verificar que diversas patologias tireoidianas podem levar ao estado clinico e bioquímico de hipertiroidismo, condição esta verificada pela produção excessiva de hormônios tireoidianos pela tireoide, os quais são lançados na circulação, promovendo a tireotoxicose. O correto diagnóstico etiológico entre as patologias (doença de Graves, adenoma tóxico, bócio multinodular tóxico ou tumor trofoblástico) se faz imprescindível para a melhor escolha terapêutica disponível (medicamentoso, iodo radioativo, cirurgia, ou etanol), visando levar o paciente ao estado de eutioidismo.

Observamos também que a tireotoxicose não associada ao hipertiroidismo, caracterizada pela elevação de hormônios tireoidianos na circulação, pode estar presente em diversas condições, como destruição do tecido tireoidiano (imunológico ou viral), ingestão excessiva de hormônios tireoidianos bem como de iodo, ou produção de hormônios tireoidianos fora da glândula tireoide (câncer metastático, *stuma ovarii*). Aqui também se faz de extrema importância o correto diagnóstico para tomar a conduta terapêutica mais adequada a cada condição encontrada. Situações especiais como tireotoxicose na gravidez, tireotoxicose no idoso e crise tireotóxica devem sempre ser vistas pelo médico com especial atenção para se ter uma gestação com o hipertiroidismo sob controle até o período de parto. Também deve ser dada atenção especial no diagnóstico desta entidade em pacientes idosos que podem, muitas vezes, camuflar os sintomas clássicos de hipertiroidismo, e na crise tireotóxica, entidade rara que pode, entretanto, necessitar de cuidados especias quando presente.

Referências Bibliográficas

1. Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL, Mazeto GM, Carvalho GA, Graf H, Vaisman M, Maciel LM, Ramos HE, Tincani AJ, Andrada NC & Ward LS. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013 **57** 205-232.
2. Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L & Laurberg P. TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clinical Endocrinology* 2001 **55** 381-390.
3. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee C, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA & Stan MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the american thyroid association and american association of clinical endocrinologists. *Endocr Pract* 2011 **17** 456-520.
4. TOMER Y & DAVIES TF. Infection, Thyroid Disease, and Autoimmunity. *Endocrine Reviews* 1993 **14** 107-120.
5. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K & Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 **86** 930-934.
6. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008 **358** 2594-2605.
7. Wall J, Barsouk A, Stolarski C, Kiljanski J, Stachura I, Nebes V, Peele K, Volpe R & Kennerdell J. Serum antibodies reactive with eye muscle antigens and the TSH receptor in a euthyroid subject who developed ophthalmopathy and Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 1996 **6** 353-358.
8. Cheng SP & Liu CL. Images in clinical medicine. Dermopathy of Graves' disease. *N Engl J Med* 2005 **352** 918.
9. Biondi B. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2012 **167** 609-618.
10. Ryan DP, da Silva MR, Soong TW, Fontaine B, Donaldson MR, Kung AW, Jongjaroenprasert W, Liang MC, Khoo DH, Cheah JS, Ho SC, Bernstein HS, Maciel RM, Brown RH, Jr. & Ptacek LJ. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 2010 **140** 88-98.
11. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013 **9** 724-734.
12. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001 **30** 265-289.
13. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J & Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. In *J Clin Endocrinol Metab*, pp 2543-2565. United States, 2012.
14. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S & Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011 **21** 1081-1125.
15. Erdogan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N & Erdogan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid* 2007 **17** 223-228.
16. Medeiros-Neto G, Romaldini JH & Abalovich M. Highlights of the guidelines on the management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2011 **21** 581-584.
17. Cooper DS. Antithyroid Drugs. *NEJM* 2005 **352** 905-917.
18. Lima N, Knobel M, Camargo RY, Tomimori E & Medeiros-Neto G. [Cost-effectiveness of the clinical treatment of Grave's disease in a public University Hospital: a retrospective analysis and prospective projection for a therapeutic approach]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005 **49** 575-583.
19. Bonnema SJ, Brix TH & Hegedüs L. Too early to dismiss the block & replace regime for Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014.
20. Vaidya B, Wright A, Shuttleworth J, Donohoe M, Warren R, Brooke A, Gericke CA & Ukoumunne OC. Block & replace regime versus titration regime of antithyroid drugs for the treatment of Graves' disease: a retrospective observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014 **81** 610-613.
21. Andersen SL, Olsen J, Wu CS & Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 **98** 4373-4381.
22. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, Kunii Y, Mukasa K & Ito K. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. In *J Clin Endocrinol Metab*, pp E49-53. United States, 2012.
23. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A & Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. In *J Clin Endocrinol Metab*, pp 2157-2162. United States, 2007.
24. Andrade VA, Gross JL & Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 **86** 3488-3493.
25. Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. In *Clin Endocrinol (Oxf)*, pp 589-594. England, 2004.
26. Willegaignon J, Sapienza MT, Coura-Filho GB, Watanabe T, Traino AC & Buchpiguel CA. Graves' disease radioiodine-therapy: Choosing target absorbed doses for therapy planning. *Med Phys* 2014 **41** -.
27. Ross DS. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine* 2011 **364** 542-550.
28. Ramos HE, Diehl LA, Camacho CP, Perros P & Graf H. Management of Graves' orbitopathy in Latin America: an international questionnaire study compared with Europe. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 **69** 951-956.
29. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane CM, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G & Wiersinga WM. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008 **18** 333-346.
30. Burch HB, Burman KD & Cooper DS. A 2011 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 **97** 4549-4558.
31. Friguglietti CU, Lin CS & Kulcsar MA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope* 2003 **113** 1820-1826.
32. Feroci F, Rettori M, Borrelli A, Coppola A, Castagnoli A, Perigli G, Cianchi F & Scatizzi M. A systematic review and meta-analysis of total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease. In *Surgery*, pp 529-540. United States: Inc, 2014.
33. Roti E & Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001 **11** 493-500.
34. Medeiros-Neto G, Camargo RY & Tomimori EK. Approach to and treatment of goiters. *Med Clin North Am* 2012 **96** 351-368.
35. Biondi B & Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008 **29** 76-131.
36. Medeiros-Neto G, Marui S & Knobel M. An outline concerning the potential use of recombinant human thyrotropin for improving radioiodine therapy of multinodular goiter. *Endocrine* 2008 **33** 109-117.
37. Marui S, Augusto GA & Watanabe T. Graves disease mimicking solitary autonomous nodule at scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2012 **37** 287-288.
38. Bonnema SJ & Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 2012 **33** 920-980.
39. Amir SM, Osathanondh R, Berkowitz RS & Goldstein DP. Human chorionic gonadotropin and thyroid function in patients with hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 1984 **150** 723-728.
40. Volpé R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. *Thyroid* 1993 **3** 253-255.
41. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003 **362** 459-468.
42. Ota H, Amino N, Morita S, Kobayashi K, Kubota S, Fukata S, Kamiyama N & Miyauchi A. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease. *Clinical Endocrinology* 2007 **67** 41-45.
43. Seguro Danilovic DL, Bloise W, Knobel M & Marui S. Factitious thyrotoxicosis induced by mesotherapy: A case report. *Thyroid* 2008 **18** 655-657.
44. Miyauchi A, Takamura Y, Ito Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Amino N, Toyoda N, Nomura E & Nishikawa M. 3,5,3'-Triiodothyronine thyrotoxicosis due to increased conversion of administered levothyroxine in patients with massive metastatic follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 **93** 2239-2242.
45. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE & Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001 **11** 511-519.
46. Geffner DL. Symptom rating scale for assessing hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1989 **149** 1466-1467.
47. Burch HB & Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993 **22** 263-277.
48. Klubo-Gwiezdzinska J & Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Med Clin North Am* 2012 **96** 385-403.
49. Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, Salvato VL, Nicoloff JT & LoPresti JS. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 **100** 451-459.
50. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000 **343** 1236.

Hipotireoidismo 15

Meyer Knobel

SUMÁRIO

Introdução e definições

O hipotireoidismo é a alteração funcional endócrina mais comum. A diversidade de efeitos periféricos e a ampla variação da intensidade da doença – oscilando entre indivíduos assintomáticos aos em coma com insuficiência orgânica múltipla – fazem do hipotireoidismo uma entidade clínica ardilosa. O espectro clínico inconstante depende da idade, sexo, condição física e grau da carência hormonal. Quando presente em recém-nascidos, pode trazer sérias consequências permanentes se não for tratado, inclusive retardo mental, enquanto em crianças e adolescentes induz atraso do crescimento e desenvolvimento físico. Em adultos, provoca redução generalizada dos processos metabólicos. As manifestações clínicas características do distúrbio eventualmente presentes nos mais jovens encontram-se, frequentemente, ausentes ou são menos perceptíveis nos idosos. Quando suspeitado, o diagnóstico pode ser rapidamente confirmado ou excluído, e o tratamento instituído de forma precoce, tornando o prognóstico excelente.

Pode ser definido como um estado resultante da produção insuficiente dos hormônios tireóideos. Conforme o momento da ocorrência, o hipotireoidismo é qualificado, em congênito (perturbação da função tireóidea existente desde o nascimento) ou adquirido (hipotireóideos nos quais os sintomas aparecem tardiamente). Conforme o local da lesão determinante, pode ser classificado em primário (na tireoide), secundário (na hipófise) ou terciário (no hipotálamo); os dois últimos também estão reunidos sob a designação de hipotireoidismo central. Ainda de acordo com sua intensidade, o hipotireoidismo pode ser classificado em subclínico ou mínimo (HSC) ou evidente (HE). Nos indivíduos com hipotireoidismo primário, nos quais a tireotrofina (TSH) sérica se encontra elevada, a distinção entre a modalidade clínica e subclínica pode ser feita bioquimicamente, pela concentração da tiroxina livre (T4L) sérica que se encontra abaixo – no primeiro – ou dentro da faixa de referência – no último.

Raramente, o hipotireoidismo decorre de defeitos na ação do hormônio tireóideo[1]. A denominação cretinismo é reservada a um complexo de sinais e sintomas que inclui surdez neurossensorial, retardo mental, baixa estatura e fácies característica que ocorrem em indivíduos portadores de hipotireoidismo congênito não tratado. Em raras ocasiões, o hipotireoidismo pode ser suficientemente intenso para ser considerado emergência médica (coma mixedematoso)[2]. Nesta situação, mesmo com diagnóstico e tratamento precoces, o grau de mortalidade chega a atingir 60%; sua manifestação principal é a deterioração do estado mental. O coma mixedematoso ocorre mais comumente em indivíduos idosos com história de hipotireoidismo expostos a condições estressantes, como cirurgia ou frio intenso, e em indivíduos hipotireóideos hospitalizados por outros problemas médicos.

Outros fatores precipitantes habituais incluem acidente cerebrovascular, insuficiência cardíaca congestiva, infecção pulmonar, hipotermia e trauma. A evolução clínica de letargia para estupor e coma pode ser igualmente acelerada por drogas, especialmente sedativos, narcóticos e antidepressivos[3].

Dados epidemiológicos

O hipotireoidismo tem prevalência variável conforme a população estudada. Acomete mais mulheres que homens e a incidência em ambos os sexos aumenta com a idade, especialmente após os 50 anos[4-6], consonante com o observado no Hospital das Clínicas da FMUSP.

Como a forma primária é mais frequente que a central (cerca de 1.000 para 1), a medida do TSH sérico pode ser utilizada para estimar a predominância do distúrbio na população. Não existe estatística nacional sobre o assunto. Um estudo comunitário realizado em Whickham, Inglaterra, registrou concentração elevada de TSH em 7,5% das mulheres e 2,8% dos homens[4]. Consoante, outro levantamento constatou a preponderância de hipotireoidismo (definido como nível sérico de TSH maior que 10 mcU/mL) em 21% das mulheres e 16% dos homens com idade superior a 74 anos[5]. O recente estudo NHANES III, envolvendo cerca de 17.000 norte-americanos, comprovou que 4,6% dos indivíduos exibiu nível anormal de TSH: 4,3% com HSC e 0,3% com HE[6]. A disfunção tireóidea prevaleceu mais em brancos e mexicanos de origem americana que em negros (5%, 4% e 2%, respectivamente) (Figura 1).

Nos indivíduos com 65 anos de idade ou mais, o HE predominou em 2% e o hipotireoidismo subclínico em 14%[6]. Além disso, a literatura menciona a ocorrência de HE e HSC, respectivamente, em 2% e 9,6% das mulheres com mais de 60 anos de idade[7] (Figura 2).

Em alguns indivíduos, determinados fatores de risco favorecem seu aparecimento, a saber: situação pós-parto, bócio, doença nodular tireóidea, ocorrência pregressa de tireoidite, história familiar de doença tireóidea, doença autoimune endócrina não tireóidea (p. ex. diabete melito tipo 1, insuficiência suprarrenal e insuficiência ovariana), irradiação cervical externa, cirurgia tireóidea ou tratamento prévio com ^{131}I, hipertensão pulmonar primária e aqueles com certas doenças autoimunes não endócrinas (p. ex., doença celíaca, vitiligo, anemia perniciosa, esclerose múltipla e síndrome de Sjögren). A disfunção também incide mais frequentemente em portadores de síndrome de Down ou Turner[8].

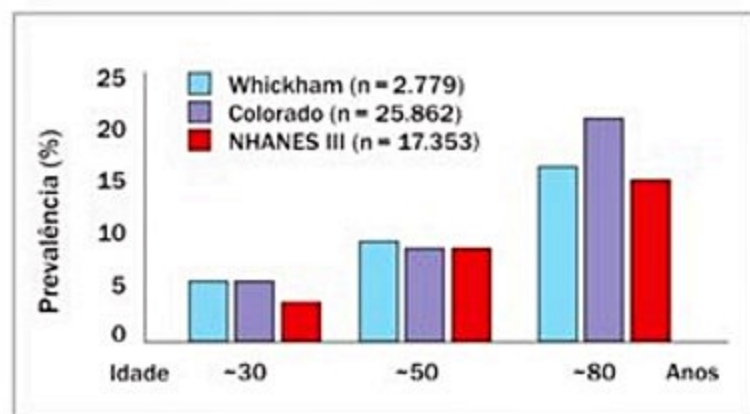



Figura 1. Prevalência de hipotireoidismo subclínico em mulheres, segundo a literatura[4-6].

Etiologia e genética

As causas do distúrbio encontram-se resumidas no Quadro 1.

Hipotireoidismo congênito

O hipotireoidismo congênito (HC) é o distúrbio endócrino congênito mais comum e uma causa de retardo mental evitável e tratável. A deficiência endêmica de iodo persiste como importante causa mundial de HC. Em regiões com suficiência iódica, afeta 1 em 4.000 recém-nascidos; esta condição é 2 vezes mais comum em crianças do sexo feminino.

Na maioria dos casos (80 a 85%), o HC permanente se deve às alterações que ocorrem durante a organogênese glandular, resultando numa tireoide ausente (agenesia ou atireose) ou subdesenvolvida (hipoplasia), ou ainda localizada fora do leito tireóideo (ectopia). Todas estas entidades são agrupadas sob o termo disgenesia tireóidea (DT). A DT ocorre principalmente como uma doença esporádica. No entanto, tem sido demonstrada uma causa genética da doença em cerca de 5% dos casos relatados. Os genes associados à DT incluem aqueles codificadores para o *PAX8* (*paired box 8*) e para vários fatores de transcrição expressos nas fases inicial e tardia da organogênese da tireoide, como o *NKX2-1* (*NK2 homeo-*

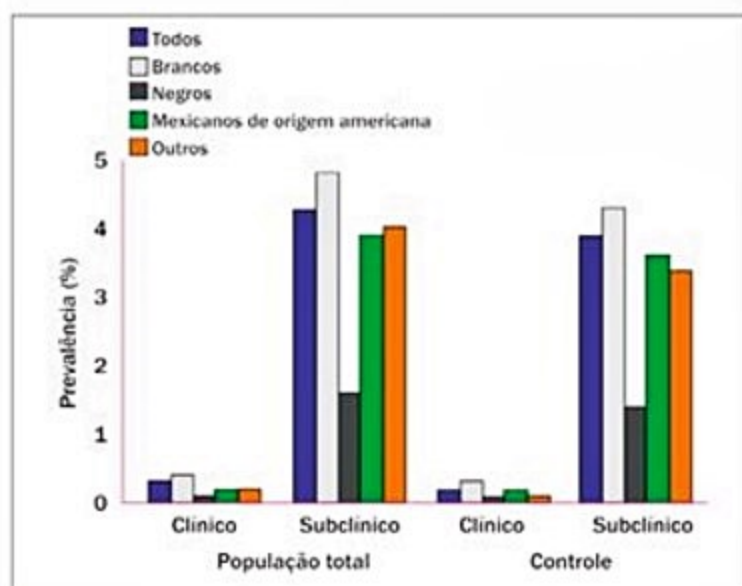



Figura 2. Prevalência de anormalidades em testes de função tireóidea realizados em diferentes populações dos Estados Unidos encontradas no estudo NHANES III4. Hipotireoidismo subclínico ou deficiência tireóidea mínima: TSH sérico elevado com T4 livre sérica normal. População livre de doença: ausência relatada de doença tireóidea conhecida, bócio ou uso de medicação tireóidea.

box 1) e *FOXE1* [*forkhead box E1 (thyroid transcription factor 2)*]. Além do hipotireoidismo, os casos vinculados à mutação nos fatores de transcrição apresentam acometimento de outros órgãos, como malformações pulmonares, cardíacas e renais.

Nos restantes 15 a 20% dos casos, o HC é causado por erros inatos nas etapas moleculares necessárias para a biossíntese hormonal da tireoide (p. ex., mutações nos genes que codificam para a peroxidase tireóidea (*TPO*), simportador de sódio-iodeto {*NIS* ou *SLC5A5* [*solute carrier family 5 (sodium/iodide cotransporter) member 5*]}, pendrina [*SLC26A4; solute carrier family 26 (anion exchanger), member 4*], *DUOX2* (*dual oxidase 2*) e *DUOXA2* (*dual oxidase maturation factor 2*), *IYD* (*iodotyrosine deiodinase*) e tireoglobulina). Geralmente, é caracterizada por uma glândula eutópica e, algumas vezes, aumentada. A disormonogênese tireóidea exibe herança autossômica recessiva, com prevalência em torno de 1:25.000-30.000 recém-nascidos[9,10].

Raramente, o HC tem origem central, como consequência de distúrbios do hipotálamo e/ou da hipófise, com produção reduzida do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) ou do TSH. A ausência de resposta ou resposta ineficaz ao TSH pode sobrevir de mutações nos genes responsáveis pela diferenciação dos tireotrofócitos hipofisários [*POU1F1* (*POU class 1 homeobox 1*), *PROP1* (*PROP paired-like homeobox 1*), *LHX3* (*LIM homeobox 3*), *HESX1* (*HESX homeobox 1*)], de defeitos estruturais do receptor de TRH, da cadeia TSH e do receptor de TSH. Em geral, encontra-se associada à diminuição da síntese dos outros hormônios hipofisários, como hormônio do crescimento e gonadotrofinas. A incidência é estimada em torno de 1:50.000 nascimentos.

Mutação inativadora do gene *GNAS1* (*GNAS complex locus*) codificador da proteína G_s é descrita como causa de hipotireoidismo congênito. Esta foi identificada em portadores de forma incomum de pseudo-hipoparatireoidismo (PHP tipo 1a), que, além do fenótipo clássico da osteodistrofia hereditária de Albright, desenvolvem resistência a vários hormônios, como PTH, TSH, gonadotrofinas, hormônio liberador do GH, que dependem da G_s para regular a transmissão do sinal a seus próprios receptores. A passagem transplacentária de anticorpos bloqueadores antirreceptor de TSH (TRAb), da mãe com doença tireóidea autoimune para o feto, pode também dar origem ao hipotireoidismo de caráter transitório.

A resistência hereditária à ação do hormônio tireóideo, atribuída a um gene mutante que codifica para isoforma do receptor nuclear da tri-iodotironina (T3), interfere no efeito hormonal nos tecidos-alvo[11].

Hemangiomas hepáticos de grandes proporções são causa incomum de hipotireoidismo em neonatos e crianças; por exibirem atividade elevada da desiodase tipo 3, o catabolismo da tiroxina excede a capacidade secretória da tireoide, induzindo ao hipotireoidismo[12].

O HC transitório está vinculado à ingestão aguda ou insuficiência de iodo e influência de anticorpos bloqueadores de TSH maternos[13].

Em 2007, um artigo[14] chamou a atenção de que a prevalência neonatal do HC parecia ter dobrado ao longo das últimas 2 décadas. Outro estudo retrospectivo de 20 anos feito em Quebec determinou que o aumento local na predominância apregoada de HC ao nascimento foi atribuído à redução do valor de corte de 15 mcU/mL para 5 mcU/mL, no 2º ensaio de TSH de confirmação, requerido quando no primeiro o TSH se encontrava entre 15 e 30 mcU/mL. A diminuição desse limiar diagnóstico identificou 49 indivíduos adicionais, de um total de 620, que não teriam sido previamente detectados. Embora estes tenham sido considerados portadores de distúrbio funcional leve, 86% exibiu hipotireoidismo permanente[15]. Não existem estudos randomizados controlados que demonstrem benefício terapêutico nestes casos mais brandos de HC, mas parece prudente tratá-los.

Quadro 1. Causas de hipotireoidismo
Destruição glandular
Pós-cirurgia
Terapia com iodo radioativo
Radiação externa cervical
Doença infiltrativa (p. ex., sarcoidose, amiloidose, linfoma, carcinoma metastático)
Autoimune
Doença de Hashimoto
Após doença de Graves
Tireoidite
Subaguda
Silenciosa
Pós-parto
Indução por drogas
Deficiência ou excesso de iodo
Lítio
Tionamidas
Amiodarona
Inibidores da tirosinaquinase
Hereditário ou congênito
Defeitos da síntese hormonal
Disgenesia
Cretinismo endêmico
Doenças hipotálamo-hipofisárias
Deficiência de TRH
Deficiência de TSH
Miscelânea
Resistência a ação do hormônio tireóideo

Hipotireoidismo primário adquirido

Tireoidite autoimune

A tireoidite autoimune, também designada doença de Hashimoto, é a causa mais comum de hipotireoidismo adquirido em adultos; apresenta prevalência 7 vezes maior em mulheres e sua incidência aumenta na meia-idade[16]. A patogênese autoimune é corroborada por infiltração linfocitária da tireoide (Figura 3), presença de

autoanticorpos tireóideos circulantes e células T ativadas (*helper*) $CD4^+$ específicas para antígenos tireóideos e expressão de proteínas do complexo de histocompatibilidade (MHC) classe II apresentadoras de antígeno pelos tireócitos.

Em consonância, a presença de anticorpos dirigidos contra a peroxidase tireóidea (antiTPO) em portadores de doença de Hashimoto com insuficiência tireóidea mínima eleva o risco de progressão para o hipotireoidismo manifesto em grau variável entre 2 e 5% ao ano[17]. Existe predisposição genética, com aparente herança autossômica dominante dos autoanticorpos tireóideos presentes nos pais dos indivíduos afetados. Admite-se base poligênica complexa para a tireoidite autoimune sugerida pela associação do distúrbio com vários *loci* genéticos em familiares afetados[18] (Quadro 2).

Como a tireoidite autoimune é mais comum em áreas geográficas com aporte dietético iódico elevado, tem sido postulado que o excesso do elemento causa aumento na antigenicidade da tireoglobulina, pressuposta como um dos antígenos no processo. Contudo, os fatores específicos incitadores da tireoidite permanecem desconhecidos.

Nos portadores de tireoidite autoimune, a tireoide pode ser impalpável ou encontrar-se difusamente aumentada (150 a 300% acima do tamanho normal), com consistência firme, sem nódulos e com contorno irregular. Nos indivíduos com a variante fibrosa, a glândula mostra-se endurecida e bastante aumentada. Raramente, apresenta-se dolorosa e macia. Os indivíduos afetados podem ostentar hipotireoidismo, eutireoidismo ou tireotoxicose transitória seguida por hipotireoidismo (hashitoxicose), que é menos frequente. Os eutireóideos exibem risco elevado de desenvolvimento ulterior de hipotireoidismo. O exame para a confirmação diagnóstica presuntiva de tireoidite autoimune é a determinação dos autoanticorpos tireóideos. Cabe observar que, em alguns casos, não se consegue detectá-los – geralmente em portadores de hipotireoidismo de longa duração, o que não exclui o diagnóstico.

Os anticorpos antiperoxidase (antiTPO) estão presentes em número expressivo de indivíduos (cerca de 80%), enquanto os anticorpos antitireoglobulina (antiTG) encontram-se em cerca de 60%. Verificou-se que há um relacionamento direto predominante entre o título dos anticorpos antiTPO e o nível elevado de TSH sérico (Figura 4)[19].

A doença de Hashimoto pode encontrar-se associada a outras síndromes de insuficiência poliendocrinológica. A do tipo 1 inclui, mais frequentemente, a insuficiência suprarrenal, o hipoparatireoidismo e a candidíase mucocutânea crônica. A do tipo 2 compreende insuficiência suprarrenal, diabete melito tipo 1 e insuficiência ovariana primária.

Quadro 2. Fatores de risco potenciais para progressão da doença de Hashimoto ao hipotireoidismo clínico[17]

TSH > 2,5 mcU/mL
Bócio +
AntiTG +
AntiTPO +
Idade > 40 anos
Sexo feminino
História familiar

AntiTG: anticorpo antitireoglobulina; antiTPO: anticorpo antiperoxidase; +: presença.

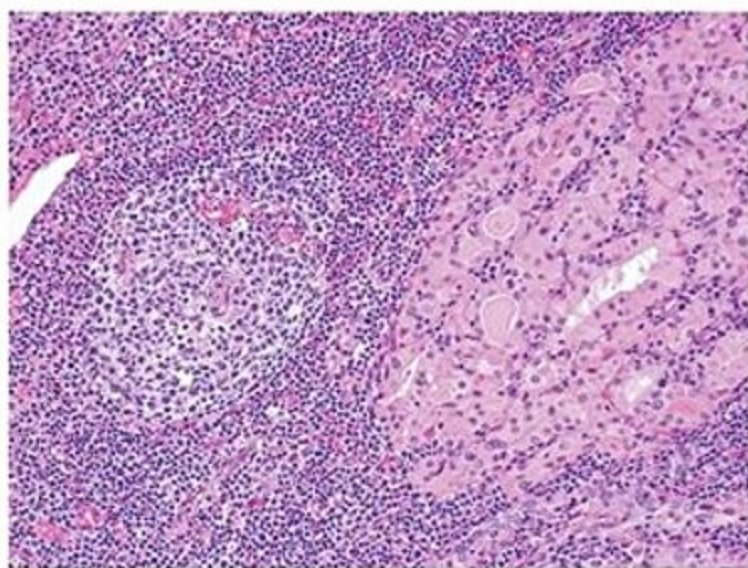



Figura 3. Tireoidite de Hashimoto. Nesta imagem histológica, em aumento médio e coloração HE, observa-se denso infiltrado de células plasmáticas e linfócitos com formação de centro germinativo. Com frequência, os tireócitos exibem citoplasma granular abundante, em virtude da riqueza em mitocôndrias, correspondente a alteração metaplásica oncocítica (células em tonalidade rósea). Estas células são também conhecidas como oncócitos ou células de Hurthle.

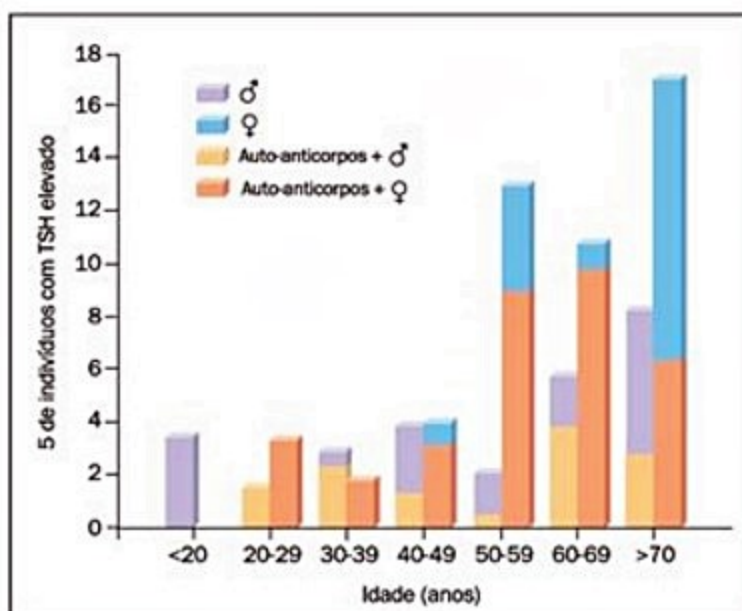



Figura 4. Prevalência de autoanticorpos tireóideos elevados em indivíduos com valores de TSH acima de 4 mcU/mL em homens e mulheres segundo década de idade, obtidos no estudo de Busselton, Austrália[15]. As barras hachuradas representam a proporção de indivíduos com níveis aumentados de TSH e com títulos de anti-TPO ou anti-TG elevados.

Outras causas de dano tireóideo

O hipotireoidismo primário adquirido pode resultar também de dano tireóideo prévio por cirurgia ou irradiação – seja na forma de tratamento com iodo radioativo para tireotoxicose, radioterapia externa para tumores malignos da cabeça e do pescoço, exposição ambiental acidental ao radioiodo ou uso experimental de imunoglobulinas radioiodadas para tratamento do câncer[20].

Duas outras condições inflamatórias da tireoide, a tireoidite subaguda (tireoidite de De Quervain) e tireoidite linfocítica (também chamada de tireoidite pós-parto, silenciosa ou indolor), podem levar a um estado de hipotireoidismo transitório. Em ambas as situações, tal fato segue período prévio de tireotoxicose, em razão da liberação da tiroxina estocada, e frequentemente persiste por 2 a 8 semanas; a deterioração da hormonogênese residual é responsável pela fase hipotireóidea ulterior temporária. Na tireoidite subaguda, que se acredita ter etiologia viral, o bócio endurecido e doloroso acompanha-se de febre e mal-estar geral. A tireoidite linfocítica é um fenômeno autoimune que afeta 6 a 10% de mulheres entre 1 e 12 meses pós-parto, ocorrendo raramente naquelas sem gravidez precedente e em homens[21]. Causa aumento modesto da tireoide. Como a maioria dos indivíduos afetados recupera o eutireoidismo – cerca de 85% com tireoidite subaguda e 75% com tireoidite linfocítica –, quase nunca é necessário o tratamento com hormônio tireóideo.

Entretanto, mulheres com episódio anterior de tireoidite pós-parto permanecem sob risco elevado de desenvolvimento de hipotireoidismo e devem ser monitoradas para detectá-lo. A reavaliação da função tireóidea é particularmente importante para as que planejam gravidez posterior ou recém-grávidas, pois a aceleração do catabolismo da tiroxina durante a gestação pode levar ao hipotireoidismo, especialmente naquelas com reserva glandular limitada. Acredita-se que mesmo a incidência de disfunção mínima (subclínica) nas gestantes, se não tratada, poderá comprometer de forma indefinida o desenvolvimento neuropsicomotor da prole.

Drogas e substâncias tóxicas causadoras de hipotireoidismo

A talidomida causa hipotireoidismo por mecanismo desconhecido em usuários da droga. O agente retroviral estavudina tem sido igualmente associado ao aparecimento de hipotireoidismo. A administração prolongada de iodo em quantidades farmacológicas, seja na forma de amiodarona ou expectorantes, pode inibir a produção tireóidea hormonal, particularmente em indivíduos com tireoidite autoimune. O carbonato de lítio interfere na liberação hormonal glandular, resultando em elevação transitória de TSH em 30% e permanente em 10% dos indivíduos. O agente quimioterapêutico aminoglutetimida inibe a síntese hormonal e pode induzir ao hipotireoidismo com bócio. Tem sido relatado que o uso medicinal de interferon-alfa desencadeia a autoimunidade tireóidea, que pode provocar tanto hipo como hipertireoidismo; este efeito é frequentemente revertido pela interrupção da terapia imunomoduladora.

A exposição industrial a produtos difenílicos policlorados ou polibromados e ao resorcinol, utilizado na produção têxtil, pode levar ao hipotireoidismo. Apesar da preocupação com a aparente relação entre a influência ambiental do perclorato e a incidência do hipotireoidismo, isto não foi ainda demonstrado de forma convincente. Na hemocromatose, a infiltração glandular pelo ferro pode provocar insuficiência tireóidea.

Hipotireoidismo secundário e terciário (central)

Doenças que interferem na produção hipotalâmica de TRH, sua transferência por intermédio da haste hipofisária ou que prejudicam a geração de TSH podem provocar hipotireoidismo central. As causas mais comuns desta deficiência são os adenomas hipofisários e os procedimentos cirúrgicos ou radioterapêuticos para tratá-los. Além disso, pode resultar de tumores que invadem o hipotálamo (germinoma, glioma e meningioma) ou a haste hipofisária na região suprasselar (craniofaringioma, cordoma). Sarcoidose, hemocromatose e histiocitose são capazes de induzir igualmente a produção deficiente de TRH. Ainda, a disfunção do tireotrofócito pode ser causada por hipofisite linfocítica, infecção, doença metastática, apoplexia (síndrome de Sheehan ou necrose tumoral) e pelo bexaroteno, ligante seletivo do receptor retinóide X, usado no tratamento do linfoma cutâneo de células T[22].

Fisiopatologia

O quadro clínico do hipotireoidismo independentemente de suas causas é função do grau de insuficiência tireóidea, da época da vida em que a deficiência se instalou, do tempo de duração do hipofuncionamento glandular, além de fatores individuais, variáveis em cada caso. Reflete a atuação sistêmica deficiente do hormônio tireóideo sobre a modulação da calorigênese e o consumo de oxigênio na maioria dos tecidos e efeitos adicionais órgão-específicos. A descrição a seguir resume como a carência funcional da tri-iodotironina (T3) induz alterações bioquímicas, hormonais, no transporte de íons e nos processos biológicos celulares em nível genômico.

A tiroxina (T4), principal produto da tireoide e hormônio circulante, é convertida a T3, por monodesalogenação no citoplasma e núcleo dos tecidos-alvo por 3 desiodases distintas[23]. As principais ações do hormônio tireóideo são mediadas em nível genético pela ligação da T3 a uma das isoformas dos receptores THRA, que são membros de superfamília de receptores nucleares. Estes receptores (RT) possuem domínios ligantes para T3, DNA e exibem a capacidade de juntar-se a outro RT de T3 ou RT nuclear (receptor X do ácido retinoico), para formar dímeros. Na maioria das vezes, a interação da T3 com seu RT incita a ligação de cofatores proteicos acessórios, que

ativam ou reprimem a transcrição de genes exclusivos – como os do TRH hipotalâmico e subunidade TSH[24].

Algumas manifestações clínicas e bioquímicas do hipotireoidismo podem ser explicadas em nível molecular. Por exemplo, a deficiência hormonal provoca diminuição da expressão do gene codificador e do número de receptores hepáticos da LDL induzindo elevação em seu nível circulante; a atuação reduzida dos genes da cadeia pesada da miosina miocárdica e dos genes da adenosina trifosfato do retículo sarcoplasmático prejudicam o desempenho miocárdico. Várias outras manifestações clínicas do distúrbio ainda não foram associadas a ações genômicas específicas. A T3 estimula a captação celular de aminoácidos e glicose, aumenta a atividade da ATPase cálcica nos cardiomiócitos e altera a geração de ATP em mitocôndrias por mecanismos não genômicos[25].

Diagnóstico

Quadro clínico

O quadro clínico do hipotireoidismo evidente (HE) é bem característico e compreende sintomas e sinais que incluem intolerância ao frio, ganho de peso, obstipação, pele seca, bradicardia, rouquidão, melancolia e raciocínio lento. A maioria dos achados reflete a redução generalizada dos processos metabólicos e o acúmulo intersticial de glicosaminoglicanos e ácido hialurônico nos vários tecidos[26] (Quadro 3).

Estudo envolvendo indivíduos com hipotireoidismo recém-diagnosticado chama a atenção ao fato de que apenas 38 a 58% deles exibiu um ou mais achados clínicos distintivos, indicando que sua presença implica baixa acurácia diagnóstica. Em conformidade, o valor preditivo positivo dos sintomas hipotireóideos individuais é baixo e oscila entre 8 e 12%[27].

O hipotireoidismo pode provocar deficiência cognitiva, particularmente problemas de memória. Outros achados neurológicos incluem depressão, psicose, ataxia, convulsões e coma. É causa potencial reversível de apneia do sono. Pode também causar redução sensorial do paladar, audição e olfato. Manifestações atípicas do distúrbio abrangem hipotermia, insuficiência cardíaca congestiva, efusão pericárdica ou pleural, pseudo-obstrução ileal e intestinal e coagulopatia. A idade e o hábito de fumar têm sido reconhecidos como modificadores da expressão clínica da deficiência hormonal tireóidea. Indivíduos idosos exibem manifestações clínicas menos evidentes que os mais jovens[28] (Tabela 1), enquanto os fumantes costumam ter manifestações mais evidentes da insuficiência que os não fumantes.

É bem conhecido que alterações menstruais acompanham frequentemente mulheres portadoras de disfunção tireóidea. De fato, a deficiência hormonal afeta o eixo reprodutivo de várias maneiras (Quadro 4). Hiperprolactinemia, anovulação e possivelmente deficiência da fase lútea podem contribuir para a fertilidade reduzida no hipotireoidismo estabelecido. Por outro lado, mulheres com anticorpos antitireóideos – atuando provavelmente como marcadores de disfunção autoimune – encontram-se em situação de maior risco de perda da gravidez, independentemente da alteração funcional[29]. Além disso, estudo prospectivo recente demonstrou que a disfunção tireóidea mínima afetou cerca de 2% das gravidezes, au-

Quadro 3. Principais sintomas e sinais do hipotireoidismo

Mecanismo	Sintomas	Sinais
Redução dos processos metabólicos	Fadiga e fraqueza	Movimentos e fala lentos
	Intolerância ao frio	Reflexos tendinosos retardados
	Dispneia aos esforços	Bradicardia
	Ganho de peso	Carotenemia
	Disfunção cognitiva	
	Obstipação	
	Retardo mental (recém-nascidos)	
	Crescimento retardado (crianças e adolescentes)	
Acúmulo intersticial de mucopolissacarídeos, ácido hialurônico e condroitina sulfato	Pele seca e áspera	Fácies mixedematosa
	Rouquidão	Edema periorbitário
		Macroglossia
Outro	Hipoacusia	Hipertensão diastólica
	Mialgia e parestesia	Efusão pericárdica e pleural
	Depressão	Insuficiência cardíaca congestiva
	Menorragia	Ascite
	Artralgia	Galactorreia
	Retardo puberal (crianças e adolescentes)	Demência

mentando o risco de ocorrência de placenta prévia e de partos prematuros[30]. A tireoidite pós-parto (definida como insuficiência tireóidea no primeiro ano pós-parto) é mais comum em 2 grupos de indivíduos: aqueles com doença tireóidea autoimune preexistente (expressa por anticorpos antitireóideos presentes) e portadores de diabete melito tipo 1. Esta condição pode se manifestar com hipertireoidismo mínimo seguido por hipotireoidismo sintomático acompanhado por bócio pequeno. Tem a propriedade de resolver-se espontaneamente ou de progredir para a insuficiência evidente, que pode tornar-se persistente[31].

A criança com HC, na época neonatal, apresenta hipotermia, dificuldade de alimentação, bradicardia, icterícia, fontanela posterior alargada, obstipação intestinal e hérnia umbilical. Entretanto, em muitos casos, podem parecer perfeitamente normais, justificando a prática rotineira da triagem neonatal da função tireóidea. Nas portadoras do distúrbio duradouro nos primeiros anos de vida, o quadro clínico marcante facilita o diagnóstico (Figura 5).

Embora parte dos sintomas e sinais descritos nos indivíduos com hipotireoidismo grave possa estar presente, quando a deficiência na produção hormonal tireóidea surge depois do nascimento de maneira insidiosa, outras manifestações podem coexistir de forma branda e menos evidente, a saber: crescimento linear prejudicado com maturação óssea retardada, epífises femorais disgenéticas, erupção retardada dos dentes permanentes, puberdade retardada ou precoce, pseudo-hipertrofia muscular (síndrome de Debré-Semelaigne), aumento hipofisário por hipertrofia dos tireotrofócitos e galactorreia.

Tabela 1. Manifestações clínicas presentes em adultos jovens e idosos portadores de hipotireoidismo manifesto[28]

Manifestação clínica	Adultos jovens (< 55 anos) (%)	Idosos (> 75 anos) (%)
Fadiga	83	68
Fraqueza	67	53
Alteração de memória	48	45
Depressão	52	28
Ganho de peso	59	24
Perda de peso	4	14
Anorexia	13	27
Bradicardia	19	12
Pele seca	45	35
Intolerância ao frio	65	35
Rouquidão	29	28
Parestesias	61	18

Quadro 4. Influência do hipotireoidismo sobre o aparelho reprodutor feminino

Menstruações irregulares
Oligomenorreia
Fertilidade reduzida
Diminuição da globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG)
Hiperprolactinemia
Risco aumentado de aborto precoce
Risco aumentado de trabalho de parto prematuro

Exame físico

Os sinais físicos clássicos incluem bradicardia, hipertensão diastólica, bulhas cardíacas hipofonéticas, hipotermia, pele seca, áspera e fria, queda de cabelos e das sobrancelhas, fala lenta, rouca e dificuldade na articulação das palavras; edema generalizado que não cede à pressão dos dedos; reflexos tendinosos profundos/lentos (p.ex., reflexo aquileu). Contudo, nenhum destes achados é suficientemente sensível ou específico para o diagnóstico e geralmente estão presentes no hipotireoidismo grave. Sinais complementares incomuns abrangem insuficiência cardíaca crônica, efusão pleural e pericárdica, pseudo-obstrução ileal ou intestinal e coagulopatia.

Em portadores de tireoidite autoimune, a glândula pode ser impalpável, apresentar-se com tamanho normal ou difusamente aumentada com contorno irregular, consistência firme e lobo piramidal perceptível pelo tato. Raramente, a tireoide apresenta-se macia e dolorosa. Podem coexistir sinais relativos a outras condições de deficiência endócrina associadas às síndromes de insuficiência endócrina múltipla; por exemplo, no tipo 1, os sinais de Chvostek e Trousseau ocorrem como manifestações do hipoparatireoidismo, enquanto a hiperpigmentação sugere insuficiência suprarrenal. Em alguns indivíduos, podem sobrevir evidências de outros distúrbios autoimunes não endócrinos, como vitiligo, gastrite atrófica, anemia perniciosa, esclerose sistêmica e síndrome de Sjögren.

Figura 5. Indivíduo do sexo feminino com 5 anos de idade e hipotireoidismo congênito. Notar a fácies cretina, bastante característica, com acentuação do sulco naso-orbital, macroglossia, olhar vago e distante, cabelos escassos e aparência apática. Pode-se ainda constatar o abdome protuberante, com hérnia umbilical, em virtude de uma hipotonia muscular generalizada e lordose lombar, o evidente atraso somático de desenvolvimento, predominando o segmento superior do corpo sobre o inferior.
Fonte: cortesia da Dra. Léa Maria Zanini Maciel, FMRP-USP.

Exames laboratoriais

Alterações em testes laboratoriais rotineiros

A ocorrência de resultados anormais em exames rotineiros pode ser o primeiro indício diagnóstico da deficiência hormonal. São especialmente comuns nos hipotireóideos as elevações séricas do colesterol e homocisteína. Além disso, pode ocorrer hiponatremia, hiperprolactinemia, hipoglicemia, elevação no nível de creatina-fosfoquinase e hipercarotenemia.

Testes de função tireóidea

A medida do TSH sérico é o procedimento laboratorial inicial e diagnóstico da hipofunção. Concentrações elevadas de TSH identificam os indivíduos com distúrbio primário, independentemente da causa do grau de deficiência. Os valores normais séricos de referência em indivíduos sem doença tireóidea, tipicamente citados na literatura entre 0,4 e 4 mcU/mL, são distribuídos de forma logarítmica, com concentração geométrica média na metade inferior da faixa, ou seja, 1,5 mcU/mL. Consequentemente, uma concentração de TSH > 3 mcU/mL pode indicar disfunção tireóidea mínima, envolvendo risco de progressão ao HE, particularmente se o indivíduo apresenta outros aspectos clínicos e laboratoriais compatíveis com tireoidite autoimune.

Quando a elevação do TSH é detectada, o teste deve ser repetido, e a concentração da T4 livre sérica determinada. Este procedimento adicional confirma o diagnóstico da hipofunção e define o grau da deficiência.

O ensaio do TSH pode falhar na detecção do hipotireoidismo em algumas circunstâncias. Em portadores de hipotireoidismo central, o TSH sérico encontra-se baixo, normal ou modestamente elevado. A ausência de elevação do TSH em indivíduo com T4 livre baixo é atribuída à síntese de molécula de TSH com atividade biológica diminuída. Pode-se suspeitar da presença do hipotireoidismo central se o indivíduo, além de apresentar manifestações de deficiência tireóidea, exibir achados clínicos sugestivos de lesão selar ou outras insuficiências hormonais hipofisárias, referir antecedente de trauma craniano ou condição causadora de hipopituitarismo, como sarcoidose. A detecção do T4 livre sérico reduzido, independentemente do nível de TSH, indica a necessidade de provas adicionais laboratoriais e por imagem para excluir distúrbio hipofisário.

Existem outras circunstâncias em que o TSH elevado não é indicativo de hipotireoidismo. Indivíduos eutireóideos com insuficiência renal, suprarrenal ou expostos a baixas temperaturas podem apresentar elevações modestas, como níveis de 5 a 10 mcU/mL. Duas formas raras de hipertireoidismo, que incluem manifestações clínicas e bioquímicas respectivas e níveis séricos de TSH normais ou impropriamente elevados, são aquelas provocadas por tumores hipofisários secretores de TSH[32] e resistência predominantemente hipofisária ao hormônio tireóideo[1]. Entretanto, nestes indivíduos, a elevação dos níveis séricos de T4 livre, T3 ou ambos serve como pista diagnóstica. Anticorpos circulantes anti-TSH ou contra imunoglobulinas murinas, quando usadas como reagentes, podem fornecer leituras falsamente elevadas nos imunoensaios de TSH.

Medida dos anticorpos antitireóideos

A história, em geral, é suficiente para identificar a origem do hipotireoidismo primário. Aspectos pregressos habituais incluem irradiação cervical, terapia com radioiodo, cirurgia tireóidea, situação pós-parto e uso de medicações indutoras de disfunção tireóidea. Em portadores do distúrbio primário sem estes antecedentes, a causa mais provável é a tireoidite autoimune. A detecção dos autoanticorpos tireóideos é útil para confirmação diagnóstica. Como mencionado, esta abordagem pode deixar de detectar portadores de tireoidite autoimune, que apesar de exibirem HSC, nem sempre apresentam níveis elevados circulantes de anticorpos anti-TPO.

Ultrassonografia tireóidea

A demonstração de padrão ultrassonográfico hipoecogênico, que expressa destruição da arquitetura tecidual folicular causada pelo processo autoimune, pode ajudar a identificar os indivíduos anti-TPO negativos com tireoidite (Figura 6)[33].

Tratamento do hipotireoidismo primário

O principal objetivo do tratamento do portador de hipotireoidismo congênito ou adquirido é fazer o indivíduo retornar ao estado funcional eutireóideo o mais rapidamente possível, fornecendo hormônio suficiente para colocar o nível sérico elevado de TSH no valor médio dos limites de referência (0,4 a 4 mcU/mL). No presente, a

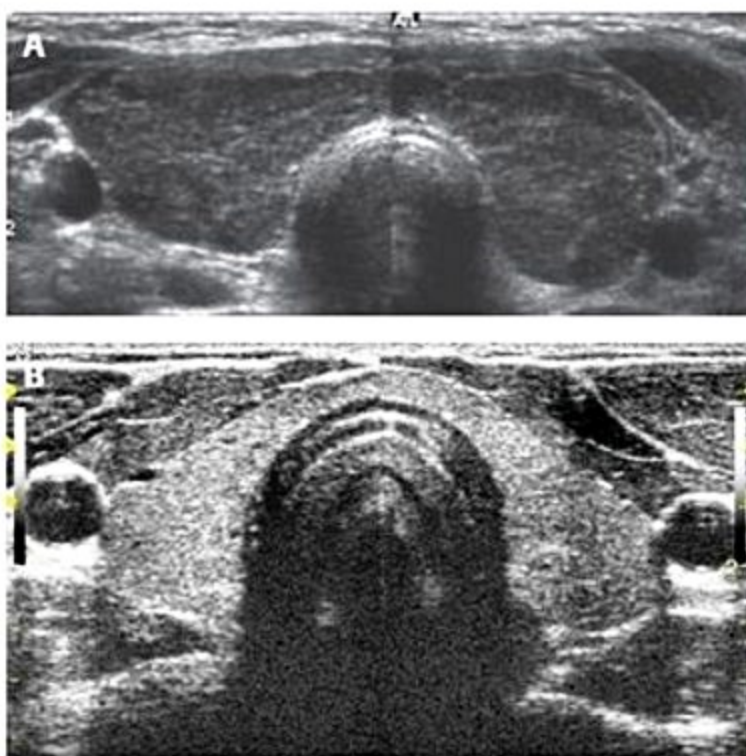



Figura 6. Imagem ultrassonográfica transversa da tireoidite de Hashimoto. A glândula encontra-se difusamente aumentada e hipoecogênica, com várias estrias fibróticas lineares (A) em comparação a uma tireoide normal (B).

medicação de eleição é a levotiroxina (LT4)[34]. A etiologia do distúrbio parece influenciar a dose de reposição. Em adultos jovens com hipotireoidismo primário, a dose média requerida de LT4 é 1,6 mcg/kg/dia[35]. O seguimento é feito por avaliação laboratorial da função tireóidea em 6 semanas após a dose inicial para verificar a estabilização dos níveis hormonais. Determinada a dose de manutenção, que geralmente permanece inalterada, a função tireóidea deve ser estimada a cada 6 a 12 meses.

Apesar de atingir um estado bioquimicamente eutireóideo, alguns indivíduos continuam a queixar-se de fadiga significativa, problemas de peso e diminuição da função neurocognitiva, aspectos atribuídos ao hipotireoidismo tratado inadequadamente[36]. Isso levou alguns profissionais e pesquisadores a defenderem a suplementação com LT3. A substituição hormonal isolada com LT3 não é, geralmente, usada em virtude de sua meia-vida curta (24 horas), que requer administração fracionada em várias tomadas diárias e causa flutuações nos valores séricos de T3 e de TSH.

Metanálise com mais de 1.200 indivíduos aleatorizados para monoterapia com LT4 ou terapia combinada com LT3 não mostrou diferença na eficácia na resposta clínica ao tratamento abrangendo as seguintes manifestações: dor do corpo, depressão, ansiedade, fadiga, qualidade de vida, peso corporal ou alteração nos lípides séricos[37]. Os autores concluíram que a monoterapia com LT4 permanece como o tratamento de escolha para o HE.

Os hipotireóideos idosos necessitam de menos LT4 que o indivíduo jovem, e a reposição deve começar com doses mais baixas[38]. A quantidade sugerida para os primeiros pode ser calculada em 1 mcg/kg/dia, mantida por 4 a 8 semanas. Nos que exibem hipotireoidismo grave de longa duração, a hiperplasia dos tireotrofócitos pode acarretar secreção elevada inadequada persistente de TSH, durante os 3 a 6 meses iniciais, dificultando o ajuste terapêutico neste período[39].

A dose ideal inicial de LT4 para o tratamento do hipotireoidismo congênito é maior e aconselha-se administrar 10 a 15 mcg/kg/dia, pois crianças depuram a LT4 mais rapidamente que adultos; como consequência, a dose diária de reposição deve ser maior (Tabela 2). É conveniente manter o T4 livre entre 1,4 e 2,3 ng/dL, e o TSH na faixa normal. Não se deve tentar suprimir a concentração do TSH no 1º ano de tratamento, sob risco de induzir hipertireoidismo iatrogênico. Recomenda-se controlar o T4 livre e o TSH durante os primeiros 3 anos de vida para garantir a terapia adequada. Os intervalos para monitoração periódica da função tireóidea, sugeridos pela Academia Americana de Pediatria[40] são: a cada 1 a 2 meses, no primeiro ano, e a cada 2 a 3 meses no 2º e 3º anos de vida. Além disso, após mudança na dose, recomenda-se a reavaliação funcional para evitar superdosagem, que se manifesta pela fusão prematura da sutura cranial, aceleração do crescimento e maturação esquelética, além de problemas com o temperamento e comportamento. Quando existe dúvida se o distúrbio é permanente, está indicado reavaliar o diagnóstico aos 3 anos de idade[40]. Na ocasião, a LT4 é interrompida por cerca de 30 dias e são realizadas as medidas de T4 livre e TSH.

Existem várias marcas de LT4 no mercado. Como os indivíduos podem apresentar alteração da função tireóidea quando houver troca da medicação, aconselha-se fazer o controle laboratorial da terapêutica tireóidea para eventual ajuste de dose. A dosagem do TSH sérico é o melhor indicador da reposição adequada[41].

O trato gastrointestinal exerce função importante na fisiologia tireóidea. A assimilação da LT4 é de, aproximadamente, 80% após administração oral[42]. Como a alimentação pode retardar sua absorção em alguns indivíduos[43,44], recomenda-se ingerir a LT4 com o estômago vazio. Também interfere na assimilação o uso concomitante de produtos à base de soja[45]. Outras drogas capazes de intervir na absorção da LT4 incluem: sulfato ferroso, sequestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol), antiácidos gástricos (sucralfato e hidróxido de alumínio), carbonato de cálcio e inibidores da bomba de prótons (omeprazol). O uso simultâneo destas substâncias pode requerer o aumento da dose de LT4. O mesmo ocorre com os agentes que aumentam sua metabolização, como fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e sertralina (Quadro 5).

Reações adversas à terapia hormonal tireóidea

As reações adversas ao sobretratamento com LT4 abrangem a tireotoxicose branda e a sintomática, implicando risco aumentado potencial de perda óssea e taquiarritmia atrial[46,47]. A predisposição à osteoporose ocorre principalmente em mulheres na pós-menopausa. A fibrilação é mais comum em indivíduos acima dos 60 anos. Ambas as complicações costumam predominar quando a concentração sérica do TSH encontra-se suprimida (< 0,1 mcU/mL). Por outro lado, quando o TSH sérico é mantido na faixa normal, não tem sido relatado efeito significante sobre a densidade óssea ou aumento da prevalência de osteoporose em indivíduos sob terapia prolongada com LT4.

As complicações podem também surgir durante o restabelecimento do eutireoidismo em portadores de

Tabela 2. Doses terapêuticas de levotiroxina no hipotireoidismo congênito

Idade	LT4 (mcg/kg/dia)
Dose inicial	10 a 15
0 a 3 meses	8 a 12
3 a 6 meses	7 a 10
6 a 12 meses	6 a 8
1 a 3 anos	4 a 6
3 a 10 anos	3 a 5
10 a 16 anos	2 a 4
Adultos jovens	1 a 2
Idosos	1

Quadro 5. Causas potenciais e drogas que diminuem a eficácia da levotiroxina

Absorção diminuída de LT4
A. Síndromes de má absorção
Cirurgia de desvio jejunoileal
Síndrome do intestino curto
Cirrose
B. Drogas ou dieta
Colestiramina
Hidróxido de alumínio
Sucralfato (antiácido)
Sulfato ferroso
Carbonato de cálcio
Resina de troca catiônica
Dieta rica em fibras
Crianças sob uso alimentar complementar de fórmulas com soja
Consumo excessivo de soja por adultos?
Acloridria
Inibidores da bomba de prótons (omeprazol)
Bloqueadores H_2
Excreção biliar aumentada
Fenitoína
Rifampicina
Fenobarbital
Carbamazepina
Desiodação diminuída da T4 a T3
Amiodarona
Aumento da TBG
Gravidez
Estrogênios
Hepatite
Hereditário
Desconhecido
Sertralina

doença cardíaca isquêmica ou insuficiência suprarrenal cortical limítrofe. A concomitância da deficiência tireóidea e da suprarrenal pode ocorrer no hipopituitarismo e na síndrome de insuficiência poliendócrina tipo 2 (síndrome de Schmidt), caracterizada por tireoidite autoimune e insuficiência suprarrenal idiopática.

Alguns indivíduos exibem sintomas simpatomiméticos agudos após a instituição da terapia com LT4. Esta síndrome é pouco compreendida; pode ser superada pela redução expressiva da dose do hormônio seguida de aumento lento até a dose ideal.

É habitual a perda temporária de cabelos durante as primeiras semanas da terapia de reposição. Ocasionalmente, a terapêutica tireóidea revela distúrbio urticariforme subjacente, mas não foi documentada de forma incontestável incidência de alergia verdadeira a formulações de LT4.

Hipotireoidismo na gravidez

As mudanças fisiológicas na função da tireóidea na mulher grávida estão bem caracterizadas[48]: as concentrações séricas da globulina transportadora de T4 (TBG) aumentam até meados de gravidez em virtude dos altos níveis de estrogênio; o TSH sérico diminui no início da gestação por conta da estimulação direta tireóidea pela gonadotrofina coriônica humana (hCG); o tamanho da glândula e a produção hormonal aumentam ao longo da gestação e a necessidade de iodo aumenta por causa da elevação da depuração renal e perdas para a unidade feto-placentária. A gravidez pode ser considerada um teste de estresse da tireoide materna, no qual as gestantes com reserva glandular limitada podem desenvolver hipotireoidismo[49].

Prevalência

As doenças da tireoide afetam até 5% das gestações. O hipotireoidismo complica até 3% das gestações, das quais 0,3 a 0,5% na forma de HE e 2 a 2,5% como HSC[49,50].

Etiologia

Em situação de suficiência de iodo, a causa mais comum do distúrbio durante a gravidez é a tireoidite crônica autoimune. Na maior parte dos casos remanescentes, a etiologia é secundária ao tratamento prévio de hipertireoidismo com iodo radioativo ou cirurgia para a doença de Graves ou pós-tireoidectomia por carcinoma ou bócio nodular benigno. Uma série de medicações que inclui o iodo, as drogas antitireóideas, o lítio e a amiodarona pode levar a hipofunção por interferência com a síntese, a liberação e/ou a ação periférica dos HT. Entre estas, a amiodarona, que, em face de sua eficácia como agente antiarrítmico, algumas vezes pode estar em uso em gestantes, poderá acarretar consequências, tanto para a mãe quanto para o feto[51].

Efeitos prejudiciais do hipotireoidismo na gravidez

O HE e HSC, bem como o aumento da concentração de TSH maternos, têm sido vinculados a um risco aumentado de abortos e perdas fetais, síndromes hipertensivas da gravidez, incidência aumentada de placenta prévia, nascimentos prematuros e no desenvolvimento neurológico deficiente na prole[52]. O HE também tem sido associado com anemia materna e hemorragia pós-parto, enquanto o HSC relaciona-se com maior ocorrência de cesarianas, diabete gestacional, apresentação pélvica, bebês pequenos para a idade gestacional, sofrimento fetal, recém-nascidos que necessitam de terapia intensiva e síndrome do desconforto respiratório neonatal[30]. Em desacordo, alguns estudos não encontraram nenhuma relação entre os resultados perinatais adversos e hipotireoidismo[53,54].

Diagnóstico

O diagnóstico clínico no período gestacional pode ser difícil, pois os sinais e sintomas clínicos, como ganho

de peso, fadiga e obstipação, podem ser atribuídos à própria gravidez[55].

As recomendações atuais sugerem a avaliação do estado funcional glandular, pela medida do TSH, direcionado principalmente às mulheres com alto risco de doença tireóidea, antes ou no início da gravidez (Quadro 6). Testes laboratoriais adicionais podem ser úteis para confirmar o diagnóstico e esclarecer, etiologicamente, o processo patogênico[49,50].

A elevação de TSH sérico, de preferência definido com faixa de referência específica para a gravidez, em conjunto com concentrações baixas de T4 livre, confirma o diagnóstico do hipotireoidismo primário em mulheres que planejam engravidar[49,50]. Aas gestantes com TSH superior a 2,5 mcU/mL, em conjunto com concentrações baixas de T4 livre, são consideradas portadoras de HE. Além disso, aquelas com valores de TSH acima 10 mcU/mL, independentemente das concentrações de T4 livre, são consideradas também possuidoras de HE. O HSC é diagnosticado quando o TSH encontra-se entre 2,5 e 10 mcU/mL, com valores normais de T4 livre. A determinação dos anticorpos anti-TPO e anti-TG confirma a origem autoimune do distúrbio.

Os intervalos de referência de TSH ou T4 livre obtidos em populações não grávidas não refletem os valores normais nas gestantes por causa de suas mudanças fisiológicas funcionais glandulares[49,50]. Vários estudos têm procurado definir intervalos de referência trimestre-específicos populacionais para as concentrações de TSH em mulheres grávidas saudáveis[56,57]. Enquanto esses valores de referência não estiverem disponíveis, aquelas com TSH superior a 2,5 mcU/mL no primeiro, e acima de 3 mcU/mL no segundo e terceiro trimestres da gravidez são consideradas portadoras de hipotireoidismo[49,50].

A magnitude da elevação do TSH e medidas de T4 livre são usadas para distinguir entre o HSC e o HE[49,50]. É digno de nota que o limite inferior de referência das concentrações de TSH também diminuiu em grávidas. Assim, as mulheres eutireóideas podem ser diagnosticadas como hipertireóideas, se for utilizada faixa de normalidade de não grávidas[49]. Em gestantes com aumentos isolados de TSH ou diminuição no T4 livre (especialmente quando os valores forem limítrofes), aconselha-se repetir as medidas laboratoriais após 1 semana, para confirmar o diagnóstico[52].

O método padrão para medir o T4 livre durante a gravidez é a diálise de equilíbrio acoplada à espectrometria de massa[58], mas tal processo, dispendioso e complexo, não está disponível em todos os laboratórios clínicos. Os imunoensaios comumente empregados, muitas vezes, dão estimativas tendenciosas, pela interferência das altas concentrações de TBG[59]. Apresentam variações típicas relacionadas à gravidez com elevações no início e diminuição posterior. No entanto, embora os resultados obtidos intraensaio sejam válidos, não são geralmente comparáveis entre os ensaios. Como as concentrações de T4 livre diminuem durante a gestação, recomenda-se cautela na interpretação de seus valores e que cada laboratório es-

Quadro 6. Recomendações atuais para a triagem em mulheres na fase reprodutiva com maior risco para desenvolvimento de disfunção tireóidea

The Endocrine Society[50]	The American Thyroid Association[49]
Idade > 30 anos	Idade ≥ 30 anos
História familiar de doença tireóidea autoimune ou hipotireoidismo	História disfunção tireóidea e/ou cirurgia da tireoide
	História familiar de doença tireóidea
Bócio	Bócio
Anticorpos tireóideos (principalmente antiTPO)	Anticorpos tireóideos
Sintomas ou sinais de hipofunção tireóidea	Sintomas ou sinais sugestivos de hipotireoidismo
Diabete tipo 1 ou outros distúrbios autoimunes	Diabete tipo 1
	Distúrbios autoimunes: vitiligo, insuficiência suprarrenal, hipoparatireoidismo, gastrite atrófica, anemia perniciosa, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren
Antecedente de aborto ou parto prematuro	História de aborto ou parto prematuro
Infertilidade	Infertilidade
Antecedente de tratamento actínico da cabeça e pescoço ou cirurgia prévia da tireoide	Irradiação prévia da cabeça e pescoço
Reposição atual de levotiroxina	Obesidade mórbida
Residência em região com deficiência de iodo	Tratamento com amiodarona
	Tratamento com lítio
	Exposição recente a contraste radiológico iodado (últimas 6 semanas)

AntiTPO: anticorpo antiperoxidase; The Endocrine Society: Sociedade Americana de Endocrinologia; The American Thyroid Association: Sociedade Americana de Tireoide.

tabeleça sua faixa de normalidade para cada trimestre da gestação[49,50]. Para superar este inconveniente, alguns especialistas recomendam medir o T4 total[50]. No entanto, os extremos da faixa referência são mais amplos que os do T4 livre em razão da variabilidade subjacente da TBG, o que pode levar à redução da precisão do diagnóstico, especialmente entre indivíduos com resultados limítrofes[60]. Embora a faixa de referência do T4 total de não grávidas possa ser adaptado para os segundo e terceiro trimestres da gravidez, multiplicando o intervalo por 1,5[50], não existem intervalos de referência para o primeiro trimestre, quando as concentrações de TBG aumentam. Portanto, as estimativas do T4 livre são mais vantajosas em grávidas e colaboram na distinção entre o HE e HSC. No entanto, a decisão diagnóstica e o tratamento das disfunções tireóideas devem ser baseados nas concentrações de TSH e quadro clínico sintomático, quando presente[49,50].

Tratamento

Em virtude das associações bem estabelecidas entre HE e resultados adversos da gravidez, após a constatação do distúrbio, este deve ser imediatamente tratado, para tentar reduzir os riscos conhecidos[49,50]. As grávidas deverão alcançar o eutireoidismo o mais rápido possível e, idealmente, deverão apresentar função tireóidea normal antes da concepção. Além desse fato, não há consenso sobre o tratamento das gestantes com HSC na ausência de anticorpos tireóideos, dada a falta de ensaios clínicos aleatorizados[49]. Se o médico assistente, considerando que os potenciais benefícios superam os riscos virtuais, opta pela substituição com LT4, como recomendado pela ATA, o tratamento deve ser acompanhado por avaliações periódicas da função da tireoide. Se necessário, a dose deverá ser ajustada a fim de manter as variáveis bioquímicas normais.

São debatidas duas estratégias terapêuticas para o HSC: tratar todas as grávidas afetadas[50] ou tratar somente aquelas com anticorpos antitireóideos positivos[49]. Até 40% das mulheres com esta característica desenvolvem hipotireoidismo durante ou imediatamente após a gestação[61], mas a maioria dos trabalhos que avaliaram esta relação têm sido transversais e baseados em avaliações da função tireóidea no primeiro trimestre. São indispensáveis mais informações para determinar se o hipotireoidismo detectado neste período irá avançar, quais os fatores preditores da progressão da doença e se algumas mulheres evoluem para o eutireoidismo com o desenrolar da gravidez. Um estudo que verificou o resultado terapêutico do HSC constatou que 44% das mulheres com TSH inicialmente elevado exibiram resultados normais dos testes de função da tireoide, em medidas repetidas após 1 semana[62].

A LT4 é o tratamento de escolha para o hipotireoidismo, como já assinalado. O objetivo é normalizar as concentrações de TSH, usando os intervalos de referência específicos para a gravidez[49]. Nesta circunstância, a terapia deve ser iniciada com uma dose mais próxima possível da final estimada para minimizar o período da deficiência[63].

Na maioria das mulheres, a gestação aumenta a necessidade de LT4, particularmente nas diagnosticadas e medicadas para o hipotireoidismo antes da concepção[64]. Aquelas sob tratamento devem exibir valores de TSH pré-concepção inferiores a 2,5 mcU/mL para reduzir a probabilidade da insuficiência tireóidea[49]. Mesmo com o manejo adequado do distúrbio na pré-concepção, até 27% das mulheres podem exibir concentrações elevadas de TSH no início da gravidez[65]. Portanto, a recomendação atual é aumentar a dose de LT4 em 25 a 30% nas grávidas[49]. Curiosamente, em 50% e 17% de mulheres com concentrações de TSH pré-gravidez de 1,2 a 2,4 mcU/mL e 0,1 a 1,2 mcU/mL, respectivamente, houve necessidade de incremento na quantidade de LT4[66]. Isso indica que o controle mais cuidadoso do hipotireoidismo pré-concepção pode prevenir o aparecimento de valores elevados de TSH durante a gravidez.

Tem sido sugerido[64] compensar esta maior demanda, aumentando o regime terapêutico em curso de LT4 com 2 doses extras semanais, logo que a gravidez é confirmada. Este procedimento é também recomendado por diretriz corrente da ATA[49].

Algumas evidências indicam que as magnitudes desta exigência são inversamente proporcionais à reserva tireóidea, ou seja, dependendo da etiologia da doença tireóidea, haverá maior ou menor necessidade de LT4. Mulheres com hipotireoidismo pós-ablativo ou cirúrgico necessitaram de doses mais elevadas que aquelas com hipotireoidismo primário ou câncer de tireoide, independentemente do controle de base[67]. Aconselha-se abordagem individualizada segundo as concentrações basais de TSH e etiologia do hipotireoidismo.

Tendo em conta que as mulheres grávidas apresentam maior probabilidade de aumento de TSH, para garantir o eutireoidismo durante toda a gravidez, os testes funcionais da tireoide devem ser realizados no início, continuando a cada 4 semanas, até meados de gestação e, pelo menos, uma vez entre a 26ª e a 32ª semanas[49,50]. Os reajustes serão implementados com base nas concentrações de TSH[68]. Em um estudo, a monitoração a cada 4 semanas detectou mais de 90% dos valores anormais[65].

Quando o diagnóstico é estabelecido durante a gestação, as mulheres deverão iniciar LT4 na dose de 2 mcg/kg de peso atual/dia[68]. Como previamente assinalado, a meta é manter as concentrações de TSH em valores menores do que 2,5 mcU/mL no primeiro trimestre da gestação ou 3 mcU/mL no segundo e no terceiro trimestres.

Aquelas com história de carcinoma tireóideo usualmente são tratadas com doses maiores de LT4, para manter as concentrações de TSH abaixo da faixa da normalidade. Quando grávidas, deverão preservar este último suprimido ($\leq$ 0,1 mcU/mL), sem induzir os sintomas de hipertireoidismo clínico. As concentrações de T4 livre permanecerão no limite superior ou ligeiramente acima.

Com a normalização dos testes de função tireóidea, o tratamento do HE diminui sobremaneira a incidência de efeitos adversos da disfunção gestacional. Por ora, existem poucas evidências demonstrando claramente os benefícios do tratamento do HSC[69].

Tratamento do hipotireoidismo pós-parto

Após o parto, a dosagem de LT4 deverá ser reduzida para os níveis pré-gestacionais e o TSH reavaliado aproximadamente após 4 semanas[49]. Deve-se destacar que as mulheres com evidência de autoimunidade tireóidea têm maior risco de desenvolver tireoidite pós-parto, síndrome que pode justificar diferenças nas necessidades de LT4 em relação às utilizadas no período pré-gestacional. Desse modo, é importante monitorar a respectiva função tireóidea até 6 meses após o parto[49]. As portadoras de HSC durante a gravidez nem sempre exigem tratamento com LT4 durante o período pós-parto, a menos que desenvolvam tireoidite pós-parto ou planejam engravidar novamente dentro de pouco tempo. Exibem alto risco para ocorrência de disfunção tireóidea em suas gestações subsequentes e requerem atenção adequada, particularmente no período pré-concepção. Também apresentam maior risco de desenvolver doença tireóidea permanente no futuro[70].

Hipotiroxinemia materna isolada

Caracteriza-se por baixas concentrações de T4 livre com valores normais de TSH[49]. Parece decorrer de deficiência relativa de iodo, situação em que ocorre maior produção de T3 que T4 para preservar o elemento como matéria-prima. No entanto, esta condição é também observada em populações iodo-suficientes[71]. Cabe mencionar que 2,5% das mulheres saudáveis podem apresentar concentrações de T4 livre abaixo do limite inferior do intervalo de referência.

Um estudo[53] documentou que a hipotiroxinemia materna isolada está associada com maior incidência de nascimentos prematuros, bebês com peso superior a 4.000 g e diabete gestacional, mas não foram constatadas em outros estudos[30]. Observou-se ainda relação com hemorragia intraventricular neonatal, mas tal observação baseou-se em amostra de tamanho muito reduzido[30]. Assim como o hipotireoidismo, a hipotiroxinemia isolada tem sido vinculada ao pior desenvolvimento neuropsicológico na prole[72]. Como não está claro se a associação entre os resultados adversos e a hipotiroxinemia é decorrente de deficiência de iodo ou de doença tireóidea materna[71], não se pode recomendar o tratamento da hipotiroxinemia isolada com LT4[49]. A adequação do suprimento nutricional de iodo deve ser assegurada em mulheres portadoras do distúrbio[71].

Considerações finais

O hipotireoidismo é comum, potencialmente grave, de identificação clínica habitual difícil, prontamente diagnosticado por exames laboratoriais e fácil de tratar. Esta condição é particularmente prevalente em mulheres acima dos 50 anos de idade, nas quais a tireoidite autoimune é habitual. Outras causas importantes incluem distúrbios tireóideos autoimunes, cirurgia prévia e irradiação tireóideas, uso de drogas como o carbonato de lítio e amiodarona e doenças hipotálamo-hipofisárias. Internacionalmente, a deficiência dietética de iodo permanece como origem relevante.

A doença pode se apresentar com manifestações constitucionais e neuropsiquiátricas inespecíficas ou com hipercolesterolemia, hiponatremia, hiperprolactinemia ou hiper-homocisteinemia. O hipotireoidismo grave não tratado pode levar a insuficiência cardíaca, psicose e coma. Apesar de os achados clínicos não se caracterizarem como específicos ou sensíveis, o diagnóstico é confirmado ou excluído pelas medidas séricas do TSH e T4 livre.

A terapia de reposição com LT4 é bastante efetiva e segura. Falta de adesão do indivíduo ao tratamento, interações medicamentosas e gravidez podem levar a subdosagem terapêutica. Por outro lado o sobretratamento é situação iatrogênica que tem o potencial de provocar fibrilação atrial e osteoporose.

O hipotireoidismo gestacional está associado a efeitos adversos, tanto para a mãe quanto para o feto. Esses efeitos podem ser prevenidos com a terapia adequada com LT4. A tireoidite autoimune e a hipotiroxinemia materna isolada atualmente não implicam tratamento durante a gravidez, a menos que ocorra deficiência funcional glandular.

Referências bibliográficas

1. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. Thyroid. 1994;4:225-32.
2. Knobel M, Medeiros-Neto G. Tireoide. In: Lopes AC (ed.). Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca, 2006. p.3380-414.
3. Wartofsky L. Myxedema coma. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006;35:687-98.
4. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appelton D, Brewis M, Clark F et al. The spectrum of thyroid disease in a comunity: the Whickham survey. Clin Endocrinol. 1977;7:115-25.
5. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway C. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000;160:526-34.
6. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:489-99.
7. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol. 1991;34:77-83.
8. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004;363:793-803.
9. Knobel M, Medeiros-Neto G. An outline of inherited disorders of the thyroid hormone generating system. Thyroid. 2003;13:771-801.
10. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. Curr Opin Pediatr. 2011;23:421-8.
11. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. Rev Endocr Metab Disord. 2000;1:97-108.
12. Luongo C, Trivisano L, Alfano F, Salvatore D. Type 3 deiodinase and consumptive hypothyroidism: a common mechanism for a rare disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:115.
13. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):2959-67.
14. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. Mol Genet Metab. 2007;91:268-77.
15. Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? a 20-year retrospective population-based study in Quebec. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:2422-9.
16. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med. 2003;348:2646-55.

17. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3221-26.
18. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. Endocr Rev. 2003;24:694-717.
19. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT Knulman M et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;64:97-104.
20. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3227-32.
21. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis and management. Treat Endocrinol. 2005;4:31-41.
22. Sherman SI. Etiology, diagnosis and treatment recommendations for central hypothyroidism associated with bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma. 2003;3:249-52.
23. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev. 2002;23:38-89.
24. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev. 2001;81:1097-142.
25. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone. Thyroid. 1996;6:497-504.
26. Smith TJ, Bahn RS, Gorman C. Connective tissue, glycosaminoglycans and diseases of the thyroid. Endocr Rev. 1989; 10:366-91.
27. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? J Gen Intern Med. 1997;12:544-50.
28. Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, Perol MB, Vuillermet P, Manchon ND et al. Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? J Am Geriatr Soc. 1994;42:984-86.
29. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18:153-65.
30. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2005;105:239-45.
31. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:71-5.
32. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev. 1996;17:610-38.
33. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72:209-13.
34. Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Arch Intern Med. 2000;160:1067-71.
35. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. JAMA. 1995;273:808-12.
36. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2005;153:747-53.
37. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2592-9.
38. Sawin CT, Herman T, Molitch ME, London MH, Kramer SM. Aging and the thyroid. Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients. Am J Med. 1983;75:206-9.
39. Laurberg P, Andersen S, Bulow Pedersen I, Carle A. Hyothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. Drugs Aging. 2005;22:23-38.
40. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. Thyroid. 1999;9:735-40.
41. Helfand M, Crapo LM. Monitoring therapy in patients taking levothyroxine. Ann Intern Med. 1990;113:450-54.
42. Read DG, Hays MT, Hershman JM. Absorption of oral thyroxine in hypothyroid and normal man. J Cin Endocrinol Metab 1970;30:798-9.
43. Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Lo Giudice F, Trimarchi F. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. Thyroid 1995;5:249-53.
44. Liel Y, Haman-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:857-59.
45. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and result need for increased dose of levothyroxine. Endocr Pract. 2001;7:193-94.
46. Quan ML, Pasieka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a sistematic overview of the literature. J Surg Oncol. 2002;79:62-9.
47. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med. 1994;331:1249-52.
48. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. Endocr Pract. 2014;21:1-26.
49. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011;21:1081-125.
50. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2543-65.
51. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. J Endocrinol Invest. 2001;24:116-30.
52. Männistö T. Thyroid diseases during pregnancy: options for management. Expert Rev Endocrinol Metab. 2013;8:537-47.
53. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome.Obstet Gynecol. 2005;105:239-45; 34-39.
54. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:772-9.
55. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 2012;18:988-1028.
56. Boas M, Forman JL, Juul A, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hilsted L et al. Narrow intra-individual variation of maternal thyroid function in pregnancy based on a longitudinal study on 132 women. Eur J Endocrinol. 2009;161:903-10.
57. Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A, Vääräsmäki M, Pouta A, Bloigu A et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. Thyroid. 2011;21:291-8.
58. Van Houcke SK, Van Uytfanghe K, Shimizu E, Tani W, Umemoto M, Thienpont LM. IFCC international conventional reference procedure for the measurement of free thyroxine in serum: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests (WG-STFT). Clin Chem Lab Med. 2011;49:1275-81.
59. Sapin R, d'Herbomez M. Free thyroxine measured by equilibrium dialysis and nine immunoassays in sera with various serum thyroxine-binding capacities. Clin Chem. 2003;49:1531-5.
60. Midgley JE, Hoermann R. Measurement of total rather than free thyroxine in pregnancy: the diagnostic implications. Thyroid. 2013;23:259-61.
61. Glinoer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:197-204.
62. Yu X, Chen Y, Shan Z, Teng W, Li C, Zhou W et al. The pattern of thyroid function of subclinical hypothyroidism women with levothyroxine tratment during pregnancy. Endocrine. 2013;44:710-5.

63. Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. Thyroid. 2013;23:1479-83.
64. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. N Engl J Med. 2004;351:241-9.
65. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:3234-41.
66. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. Thyroid. 2010;20:1175-8.
67. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. Thyroid. 2009;19:269-75.
68. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. Thyroid. 1992;2:147-52.
69. Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update. 2012;18:360-73.
70. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1084-94.
71. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3975-87.
72. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;59:282-8.

16 Tumores da Tireoide

Debora Lucia Seguro Danilovic
Rosalinda Y. Asato de Camargo
Suemi Marui

SUMÁRIO

Introdução

Nódulos de tireoide representam diagnóstico cada vez mais frequente. O crescente emprego de exames de imagem cervical para patologias não relacionadas à tireoide permitiu o aumento de diagnósticos de nódulos não detectados clinicamente. A frequência de cânceres de tireoide também aumentou, apesar de sua morbidade e mortalidade permanecerem baixas. Algumas características clínicas estão relacionadas a maior risco de câncer de tireoide, entretanto, é imprescindível a utilização da ultrassonografia de tireoide (US) e da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para a discriminação de nódulos benignos e malignos, a fim de definir condutas terapêuticas.

Dados epidemiológicos

A prevalência de nódulos de tireoide diagnosticados clinicamente, pela palpação, é estimada entre 2 a 6% na população geral. O uso de US de tireoide permite maior frequência de diagnósticos, estimada em 19 a 35%[1]. Entretanto, o carcinoma de tireoide está presente em apenas 5 a 15% desses nódulos[2]. Os nódulos de tireoide são mais frequentes na população feminina, especialmente em idade mais avançada[3].

O aumento de diagnósticos de nódulos de tireoide e, consequentemente, de cânceres tornou essa neoplasia a quarta mais frequente na população feminina brasileira. Estudo recente da população de São Paulo identificou incremento de diagnósticos de carcinoma de tireoide de 14,8/100.000 no período de 1997 a 2000 para 23,1/100.000 habitantes no período de 2005 a 2008, superior a dados americanos estimados em 13,8/100.000 habitantes no último período[4]. Este aumento de incidência de câncer de tireoide deve-se principalmente ao incremento do diagnóstico de carcinomas papilíferos[4], especialmente os microcarcinomas, menores que 1 cm, correspondendo a 43% dos casos em pacientes com mais de 45 anos[5]. Entretanto, a mortalidade dos carcinomas de tireoide permanece baixa, 0,37/100.000 habitantes [4], sugerindo que o aumento da prevalência deve-se principalmente ao aumento de diagnósticos por exames de imagem, apesar de possível associação com outros fatores, como a obesidade[6].

Etiologia

Nódulos de tireoide representam uma manifestação clínica de diversas patologias de tireoide. As formas não neoplásicas podem corresponder a áreas de hiperplasia

de tecido glandular ou áreas de maior expressão de atividade inflamatória nas tireoidites de Hashimoto ou tireoidites subagudas.

A carcinogênese é um processo de múltiplos eventos moleculares e celulares que transformam a célula normal em uma célula neoplásica. Na primeira etapa de iniciação, ocorre mutação sustentada do DNA da célula inicial. Posteriormente, ocorre o crescimento clonal da célula mutada, caracterizando o período de promoção. Neste momento existe modulação da expressão de genes que favorecem a divisão celular ou a redução da apoptose celular. As mutações ocorrem em três tipos de genes: oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de DNA. A maioria das mutações que ocorrem nos tumores malignos é somática e presente, portanto, apenas nas células neoplásicas. Sabe-se que a proliferação celular normal é mediada por proto-oncogenes promotores de crescimento contrabalançados por genes supressores de tumor, que restringem esse crescimento. Os oncogenes são proto-oncogenes que sofreram mutações ativadoras, ou seja, mutações relacionadas a um ganho de função ou hiperexpressão. Uma característica importante dos oncogenes é o seu efeito dominante na célula, ou seja, um único alelo mutado é suficiente para alterar o fenótipo de uma célula normal para maligna. Os oncogenes são responsáveis por aumentar a proliferação celular, inibir a apoptose e, consequentemente, possibilitar o início de uma neoplasia. Por outro lado, alterações genéticas que inativam os genes supressores, liberam as células do controle desses genes, permitindo assim o crescimento de células tumorais.

Os genes supressores tumorais expressam proteínas que regulam negativamente o ciclo celular. Após uma mutação na estrutura do seu DNA, eles deixam de exercer a sua função. Em alguns casos, pode ocorrer o silenciamento do gene por um processo epigenético, como a hipermetilação do DNA. Os genes supressores tumorais podem ser divididos em dois grupos: os genes protetores que regulam diretamente o ciclo celular e os genes de manutenção, que atuam reparando danos ao DNA, mantendo a integridade genômica. As alterações nesses genes não induzem a formação de neoplasia, pois não induzem a proliferação celular. Entretanto, facilitam a ocorrência de mutações nos genes protetores que podem dar início à carcinogênese.

Adenoma folicular

Os adenomas da tireoide são tumores benignos de origem monoclonal. Eles podem ser autônomos, relacionados ao desenvolvimento do hipertireoidismo, ou não funcionantes. Os nódulos autônomos originam-se mais frequentemente de mutações ativadoras do receptor de TSH ou da proteína Gs-alfa acoplada a este receptor[7]. Nódulos não funcionantes, com falha na captação de iodo por menor expressão do simportador sódio-iodeto (NIS) ou falha em sua ligação na membrana plasmática, têm sido relacionados a mutações do gene *RAS* e ao rearranjo gênico *PAX8/PPARg*, habitualmente relacionados aos carcinomas foliculares de tireoide[8].

Carcinoma papilífero

A patogênese de carcinomas papilíferos de tireoide envolve a ativação da cascata de sinalização da MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), relacionada com resposta celular a diversos sinais de crescimento. Alterações desta via de sinalização provocam proliferação celular descontrolada e falha em mecanismos de apoptose. O oncogene *BRAF* é um ativador da via de sinalização da MAPK e está relacionado com diversos cânceres humanos, como câncer colorretal, melanoma e carcinoma papilífero de tireoide[9]. A substituição de base T1799A, localizada no éxon 15 do gene *BRAF*, que resulta na substituição de uma valina por um ácido glutâmico no códon 600 (V600E), resulta na ativação constitutiva da cascata de sinalização MAPK[10]. A mutação *BRAF* V600E é a alteração genética mais frequentemente associada ao desenvolvimento do carcinoma papilífero de tireoide, presente em 30 a 80% dos casos, e exclusiva a ele[11]. A associação da mutação do gene *BRAF* com pior prognóstico do carcinoma papilífero de tireoide é controversa[11,12]. Possivelmente a presença de outras alterações moleculares concomitantes, como mutação do promotor do gene *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*), é que confere pior prognóstico aos carcinomas papilíferos com a mutação V600E de *BRAF*[13]. Há evidências de que essa mutação está presente apenas em alguns carcinomas pouco diferenciados e anaplásicos, provavelmente originados de carcinoma papilífero[14].

As mutações ativadoras e pontuais do proto-oncogene *RAS* ocorrem em menos de 10% dos carcinomas papilíferos clássicos, mas podem estar presentes em até 43% dos casos de carcinoma papilífero de variante folicular[15]. Além disso, rearranjos intracromossômico envolvendo genes de receptores da tirosina cinase (*RET* e *TRK*), *RET/PTC* 1 a 3, decorrem de translocações e inversões que causam a recombinação do gene *RET* com genes heterólogos e são encontrados, principalmente, em crianças, adultos jovens e populações expostas à irradiação[16].

Carcinoma folicular

As mutações ativadoras dos genes *RAS*, que incluem as isoformas *H-RAS*, *K-RAS* e *N-RAS*, são mais frequentemente relacionadas aos carcinomas foliculares de tireoide, identificadas em 22 a 49% dos casos. As alterações do gene *RAS* também ativam a via de sinalização intracelular ERK-MAPK e são consideradas eventos precoces da tumorigênese tireoidiana, pois são também observadas em lesões benignas, em 23 a 48% dos adenomas foliculares. Outra alteração molecular associada ao carcinoma folicular de tireoide corresponde à translocação do domínio que se liga ao DNA do gene *PAX8* com os domínios A-F do gene *PPAR*γ (*peroxisome proliferator-activater receptor gamma1*). O rearranjo *PAX8/PPAR*γ está

presente em cerca de 40% dos carcinomas foliculares, mas também em 4% dos adenomas foliculares[8].

Carcinoma medular

O carcinoma medular da tireoide (CMT) se origina de células parafoliculares ou células C da tireoide e pode ser esporádico (75% dos casos) ou hereditário (25%). O CMT hereditário é uma doença autossômica dominante, com alto grau de penetrância e variabilidade de expressão, podendo fazer parte da síndrome de neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 2A, 2B ou como única manifestação clínica do CMT familiar (CMTF).

O proto-oncogene *RET* está mutado nas formas hereditárias de CMT e também, em menor escala, nos carcinomas medulares esporádicos[17]. As mutações somáticas, isto é, aquelas identificadas apenas no tumor, têm sido descritas com frequência variável de 23 a 69%, afetando o códon 918 no éxon 16 (M918T). Essa mutação não é encontrada em todas as subpopulações celulares de um tumor, seja o CMT de origem policlonal ou seja a mutação evento que contribui para a progressão da neoplasia[18]. A presença de mutação do gene *RET* nos carcinomas medulares esporádicos confere pior prognóstico[19]. Como as diferentes mutações do proto-oncogene *RET* ativam o receptor de maneiras diferentes, o fenótipo da doença também é variado[20].

Carcinoma pouco diferenciado

A etiologia é desconhecida. Enquanto alguns desses tumores parecem se originar de um carcinoma papilífero ou folicular preexistente, outros parecem ter origem *de novo*. As alterações genéticas observadas são intermediárias entre as encontradas nos carcinomas bem diferenciados e nos carcinomas indiferenciados. A mutação no gene *p53*, gene de supressão tumoral, está presente em 20 a 30% dos carcinomas pouco diferenciados. Mutações nos genes *H-RAS*, *K-RAS* ou *N-RAS* estão presentes em 50% dos casos[21].

Carcinoma anaplásico ou indiferenciado

A maioria dos carcinomas indiferenciados mostra evidências de um carcinoma diferenciado ou pouco diferenciado preexistente. A indiferenciação pode estar relacionada com a combinação de mutações dos genes *PIK3CA* (*catalytic subunit of PI3'-Kinase*), *TP3* ou PTEN[22].

Carcinoma papilífero e folicular familiar da tireoide

O carcinoma papilífero e folicular familiar pode estar associado a síndromes tumorais hereditárias como a polipose adenomatosa familiar, síndrome de Cowden, síndrome de Werner, complexo de Carney e, possivelmente, a síndrome Peutz-Jeghers.

A polipose adenomatosa familiar é uma doença hereditária de caráter autossômico, cujo defeito genético localiza-se no gene *APC* (*adenomatous polyposis coli*), situado no braço longo do cromossomo 5q21. Além do câncer colorretal que aparece, em média, dez anos após o desenvolvimento dos pólipos, outras lesões malignas relatadas são os tumores na região periampular de ductos biliares, gástricos, no íleo (carcinoma e carcinoide), tireoide, adrenal e sistema nervoso central[23].

A síndrome de Cowden é definida como uma síndrome de múltiplos hamartomas e também se caracteriza pela predisposição ao surgimento de neoplasias benignas em diversos órgãos associadas ao risco aumentado para o desenvolvimento de carcinomas de mama e de tireoide. Na tireoide, pode se apresentar como bócio multinodular, adenoma folicular ou carcinoma de tireoide, em 3 a 10% dos casos, papilífero ou folicular. O gene *PTEN* (*phosphatase and tensin homologue*), um supressor tumoral, foi localizado no cromossomo 10q23 e responsabilizado pela malignidade da mama e da tireoide. A identificação do gene envolvido possibilita o diagnóstico pré-sintomático da doença[24,25].

Os carcinomas papilíferos podem se apresentar de forma hereditária em síndrome familiar independente. Os tumores são observados em idade mais precoce, tendem a ser multicêntricos e frequentemente apresentam metástases ganglionares; além disso, seus índices de recidiva são mais elevados[31].

Patologia

As neoplasias da tireoide podem ser benignas ou malignas, como apresentado no Quadro 1.

Adenoma folicular

O adenoma folicular é um tumor encapsulado benigno que mostra evidências de diferenciação folicular. Apresenta-se, geralmente, como nódulo único envolto por uma cápsula de espessura variável, podendo apresentar degeneração cística ou hemorragia. Mede em média 1 a 3 cm de diâmetro, mas pode ser muito maior. Por definição, não há invasão vascular ou capsular. O tumor pode apresentar arranjo folicular, microfolicular, macrofolicular ou trabecular. Além disso, pode apresentar as seguintes variantes histológicas: adenoma de células oncocíticas, adenoma folicular com hiperplasia papilífera, adenoma fetal e adenoma folicular de células claras. Os nódulos coloides, que consistem de folículos aumentados repletos de coloide, não circundado por cápsula, possivelmente correspondem a processos focais relacionados ao bócio multinodular com padrão policlonal[27].

Carcinoma papilífero

O carcinoma papilífero (Figura 1) apresenta-se como uma lesão sólida, de contornos irregulares, na maioria das

Quadro 1. Classificação histológica dos tumores da tireoide[28]

Benignas
- Adenoma folicular
  - Coloide
  - Células embrionárias
  - Fetal
  - Células oncocíticas
- Adenoma papilífero (provavelmente maligno)
- Teratoma

Malignas

Diferenciadas

Carcinoma papilífero
- Clássico
- Variante folicular
- Variante macrofolicular
- Variante de células oncocíticas
- Variante de células claras
- Variante esclerosante difuso
- Variante de células altas
- Variante de células colunares
- Variante hobnail
- Microcarcinoma papilífero

Carcinoma folicular
- Variante de células oncocíticas
- Variante de células claras

Pouco diferenciadas
- Insular

Carcinoma medular

Indiferenciadas
- Pequenas células
- Células gigantes
- Células fusiformes

Outros
- Linfoma, sarcoma
- Carcinoma epidermoide de células escamosas
- Fibrossarcoma
- Carcinoma mucoepitelial
- Tumores metastáticos

vezes não encapsulada e com infiltração do parênquima glandular adjacente. Pode apresentar alteração cística e calcificações distróficas. O tamanho varia de menos de 1 mm a vários centímetros e a multicentricidade é comum. Classicamente, apresenta arranjo papilífero com um eixo conjuntivo central. Os núcleos são tipicamente claros, com aspecto de vidro fosco, apresentando contornos irregulares, dobras da membrana nuclear e inclusões citoplasmáticas intranucleares. Na ausência do arranjo papilífero, o diagnóstico é baseado nas características nucleares[28]. A arquitetura papilífera aparece na maioria dos tumores, porém outros padrões de crescimento frequentemente coexistem como o folicular, sólido e trabecular. Os corpos psamomatosos são calcificações laminadas concêntricas que podem ser encontradas em associação com células tumorais, dentro dos vasos linfáticos ou dentro do estroma tumoral. Esclerose intratumoral e infiltração linfocítica peritumoral são achados frequentes.

Variantes histopatológicas mais frequentes do carcinoma papilífero

Carcinoma papilífero de variante folicular

Apresenta-se como uma neoplasia folicular composta de folículos de tamanhos variados, quase sem estruturas papilíferas. O coloide pode estar presente em quantidade variável. A maioria das células do folículo contém núcleos com aspecto de vidro fosco, podendo apresentar dobras da membrana nuclear e pseudoinclusões nucleares. Células gigantes multinucleadas estão frequentemente presentes enquanto os corpos psamomatosos são encontrados ocasionalmente. Aproximadamente um terço desses tumores é encapsulado; apesar disso, metástases ganglionares e hematogênicas podem ocorrer. O prognóstico desta variante do carcinoma papilífero é menos agressivo como nos carcinomas papilíferos clássicos (Figura 2).

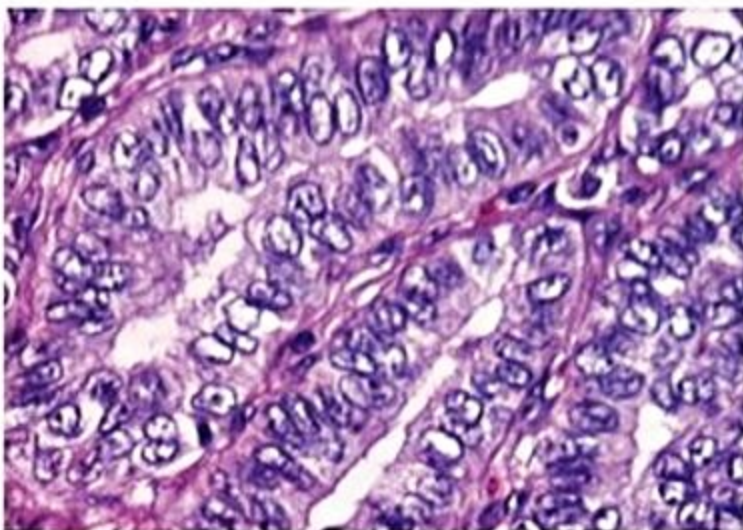



Figura 1. Corte histológico do carcinoma papilífero. Estruturas papilíferas contendo células de núcleos claros e algumas dobras da membrana nuclear.

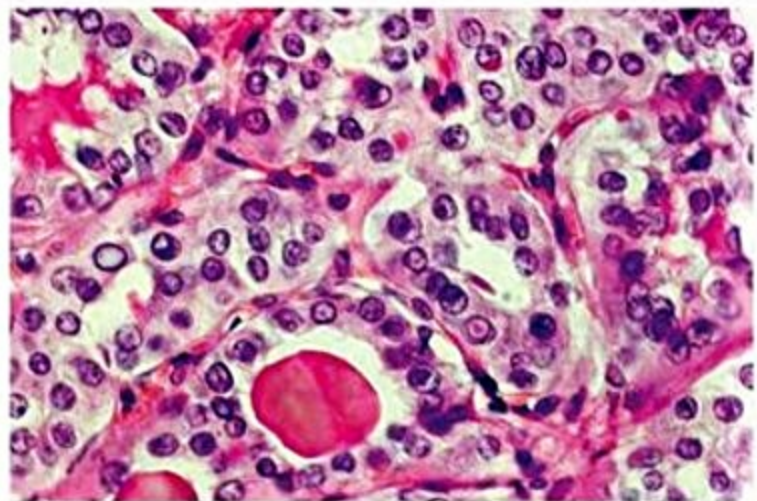



Figura 2. Corte histológico do carcinoma papilífero variante folicular. Observa-se folículo contendo coloide em seu interior. As células possuem núcleos claros com cromatina irregularmente distribuída, algumas dobras da membrana nuclear e pseudo-inclusões nucleares.

Carcinoma papilífero de variante oncocítica

Corresponde ao agrupamento poligonal de células oncocíticas. Essas células apresentam citoplasma volumoso, eosinofílico e granular, associado à abundância de mitocôndrias no citoplasma, além de nucléolo central proeminente. O diagnóstico dessa variante se baseia nas características nucleares idênticas aos carcinomas papilíferos convencionais.

Carcinoma papilífero de variante de células claras

Tanto o carcinoma papilífero clássico como a variante folicular podem se apresentar com predomínio de células claras. Alguns desses tumores apresentam uma mistura de células claras com células oncocíticas.

Carcinoma papilífero de variante esclerosante difuso

Essa variante ocorre predominantemente em pacientes jovens e é caracterizada pelo acometimento difuso de um ou ambos os lobos. Caracteriza-se por apresentar extensa metaplasia escamosa, numerosos corpos psamomatosos, intenso infiltrado linfocitário e fibrose. As metástases ganglionares são frequentes, assim como as metástases pulmonares (Figura 3).

Carcinoma papilífero de células altas

Caracteriza-se por apresentar células com altura 2 a 3 vezes superior à sua largura. Exibem geralmente com uma combinação de arranjo papilífero e trabecular. Os núcleos também apresentam as mesmas características dos carcinomas papilíferos convencionais. Necrose, atividade mitótica e extensão extratireoidiana do tumor são frequentes. Esse tumor ocorre em pacientes mais idosos, geralmente do sexo masculino, e tende a apresentar um comportamento mais agressivo que o carcinoma papilífero clássico. Essa variante apresenta alta prevalência de mutação do gene *BRAF*.

Carcinoma papilífero de células colunares

Essa variante rara é composta de células colunares pseudoestratificadas com núcleo alongado e hipercromático e vacúolos citoplasmáticos supra ou subnucleares. Também exibem um comportamento mais agressivo que o carcinoma papilífero clássico.

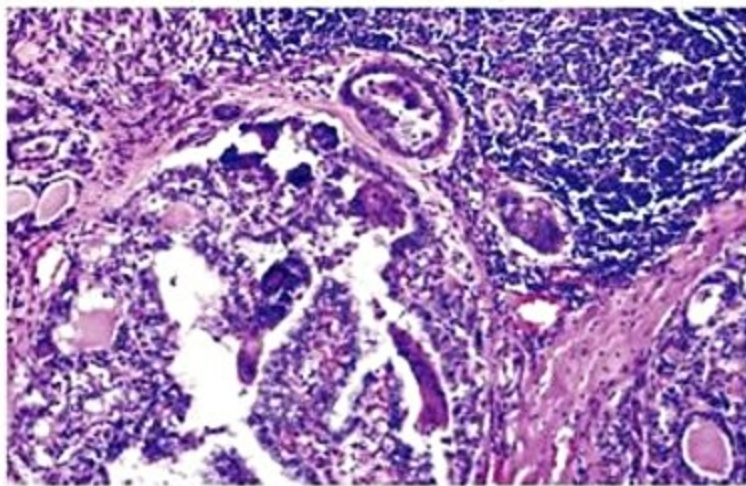



Figura 3. Corte histológico do carcinoma papilífero esclerosante difuso. Presença do tumor composto por estruturas papilares, corpos psamomatosos, áreas de fibrose e intenso infiltrado linfocitário.

Microcarcinoma papilífero

São carcinomas papilíferos menores ou iguais a 1 cm. Geralmente o tumor é não encapsulado com estroma esclerosante e pode apresentar um padrão folicular.

Outras variantes raras do carcinoma papilífero são macrofolicular, sólida, Warthin-símile, cribiforme-morular, carcinoma papilífero com estroma nodular fasciite-símile e carcinoma papilífero com características *hobnail* proeminentes[28].

Carcinoma folicular

Trata-se de um tumor sólido, arredondado ou ovoide, encapsulado, geralmente maior que 1 cm de diâmetro. Apresenta morfologia variável, podendo apresentar arranjo microfolicular, sólido ou trabecular. Caracteriza-se por apresentar invasão capsular, definida como a penetração da cápsula pelo tumor. A invasão vascular é caracterizada pela presença de células tumorais no interior de vasos da cápsula ou além da cápsula do tumor. Os tumores minimamente invasivos geralmente apresentam uma cápsula espessa e irregular e a invasão é limitada à cápsula e vasos. Os extensamente invasivos apresentam infiltração extensa para estruturas ou vasos extratireoi-

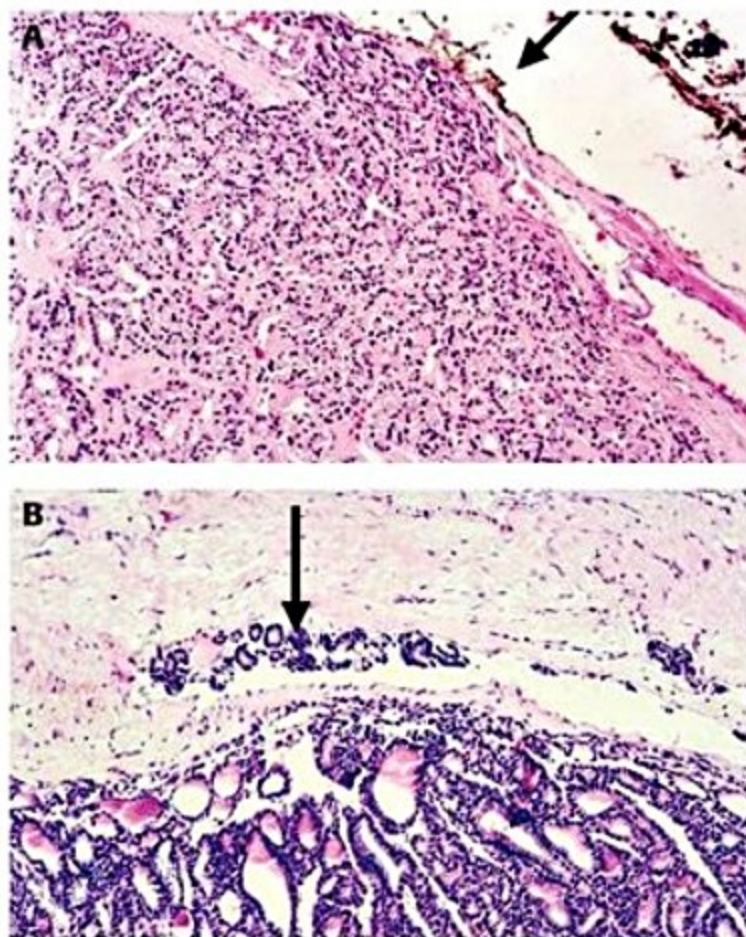



Figura 4. (A) Corte histológico do carcinoma folicular mostrando invasão capsular. (B) Corte histológico do carcinoma folicular mostrando invasão vascular.

dianos. As metástases ganglionares cervicais são pouco frequentes e as metástases à distância acometem mais frequentemente pulmão e ossos. A agressividade do tumor aumenta de acordo com o aumento da invasão vascular (Figura 4).

Carcinoma folicular de variante oncocítica

É composto exclusivamente ou predominantemente por células oncocíticas (mais de 75% das células), também conhecidas como células de Hürthle ou células oxifílicas e costuma ser maior que o adenoma oncocítico. Os núcleos tendem a ser hipercromáticos, pleomórficos e geralmente apresentam nucléolos proeminentes. O citoplasma é volumoso, eosinofílico, finamente granular e ultraestruturalmente caracterizado por apresentar grande quantidade de mitocôndrias. Pode apresentar arranjo folicular, sólido ou trabecular. O carcinoma folicular convencional raramente apresenta metástases ganglionares (aproximadamente 5%); no entanto, a variante oncocítica apresenta metástases ganglionares em 30% dos casos.

Carcinoma pouco diferenciado

Esse tipo de carcinoma apresenta morfologia e comportamento intermediário entre o bem diferenciado e o indiferenciado. O tumor geralmente é maior que 3 cm de diâmetro na ocasião do diagnóstico, apresentando padrão de crescimento infiltrativo, extensão extratumoral, necrose e invasão vascular. Existem três tipos histológicos: insular, trabecular e sólido. O padrão insular é caracterizado por agrupamentos de células tumorais pequenas e uniformes, envoltos por um fino septo fibrovascular. As células tumorais são pequenas e uniformes, com núcleos hipercromáticos ou vesiculares. Frequentemente, apresentam metástases ganglionares cervicais e tendem a apresentar metástases à distância para o fígado e ossos (Figura 5).

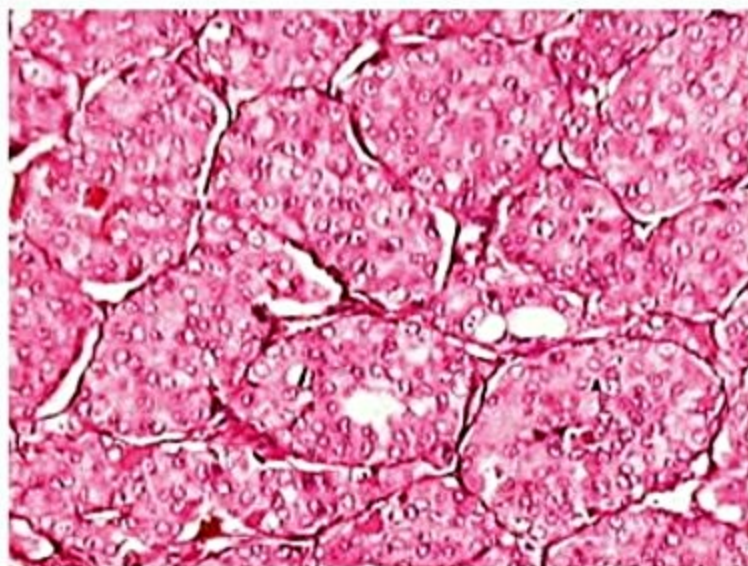



Figura 5. Corte histológico do carcinoma pouco diferenciado com padrão de crescimento insular.

Carcinoma medular

Origina-se das células C da tireoide que, por sua vez, originam-se da crista neural. As células C representam 0,1% do epitélio glandular de uma tireoide de adulto, com localização intrafolicular, e produzem uma ampla variedade de substâncias bioativas, entre elas, a calcitonina. A hiperplasia das células C é um evento precoce no desenvolvimento do CMT familiar e essas células hiperplásicas podem até substituir as células foliculares, ocupando todo o espaço folicular. O CMT familiar localiza-se, em geral, entre os terços superior e médio dos lobos tireoidianos, sendo, via de regra, multicêntrico. O CMT esporádico é uma lesão única, frequentemente localizada no centro do lobo tireoidiano. Metástases para linfonodos cervicais são frequentes e metástases à distância ocorrem mais comumente para o pulmão, seguido do fígado, osso e cérebro. Classicamente, as células tumorais podem se apresentar fusiformes, redondas, poligonais ou plasmocitoides. Os núcleos frequentemente são excêntricos e o citoplasma, eosinófilo. O amiloide secretado pelas células tumorais é encontrado em 80% dos casos. O exame imuno-histoquímico positivo para calcitonina confirma o diagnóstico histopatológico de CMT.

Carcinomas indiferenciados

São tumores malignos compostos por células parcialmente ou totalmente indiferenciadas. Os tumores são grandes, infiltrativos, geralmente tomam todo o parênquima glandular, invadem tecidos adjacentes e estruturas vizinhas e, frequentemente, apresentam áreas de necrose e hemorragia. A maioria dos carcinomas indiferenciados é composta por um misto de células fusiformes, células pequenas e gigantes com um ou mais núcleos bizarros e pleomórficos. Grande atividade mitótica está presente. As metástases à distância podem ocorrer em qualquer local.

Quadro clínico

Os nódulos da tireoide são geralmente assintomáticos, mais frequentes no sexo feminino. Sintomas locais como disfagia ou disfonia são raros. Ocasionalmente, pode ocorrer um sangramento no interior do nódulo, causando um aumento súbito de volume e dor local. Além disso, em sua grande maioria, não há sintomas ou sinais de hipotireoidismo ou hipertireoidismo. Os tumores malignos são geralmente descobertos ao acaso pelo paciente ou pelo médico, ou podem ser um achado incidental de um exame ultrassonográfico da região cervical. Outras vezes podem surgir massas de crescimento gradativo, dolorosas ou não, e associadas a sintomas como disfagia, disfonia ou rouquidão. Raramente, o paciente apresenta-se com metástases à distância.

Alguns antecedentes aumentam a suspeita para carcinomas de tireoide, destacando-se a exposição à radiação em região cervical na infância ou adolescência, o diag-

nóstico de síndromes de câncer de tireoide (neoplasia endócrina múltipla tipo 2, síndrome de Cowden, complexo de Carney) e o antecedente familiar de carcinoma de tireoide. A presença de bócio multinodular não afasta a possibilidade de malignidade de um nódulo.

Usualmente os tumores da tireoide se apresentam como uma massa em um dos lobos tireoidianos e móveis à deglutição. Se houver invasão de estruturas adjacentes, os nódulos malignos podem ser fixos à palpação. Os gânglios metastáticos podem ser palpados nas cadeias cervicais e supraclaviculares.

Adenoma folicular

Os adenomas foliculares crescem lentamente e podem permanecer assintomáticos por anos. Dez por cento dos adenomas tornam-se hiperfuncionantes (adenoma tóxico) e podem desencadear hipertireoidismo clínico ou subclínico. Outros 10% apesar de autônomos, permanecem com função tireoidiana no limite da normalidade. Esses nódulos costumam ser identificados como nódulos quentes em exames de cintilografia de tireoide. A evolução da autonomia para o hipertireoidismo franco é gradativa, tornando-se tóxicos principalmente quando ultrapassam 3 cm de diâmetro, o que resulta na supressão e mesmo atrofia do restante do parênquima[29].

Carcinoma papilífero

O carcinoma papilífero corresponde a 85% dos tumores malignos da tireoide. A sua incidência é maior na terceira e quarta década de vida e é três vezes mais frequente nas mulheres. O curso da doença quase sempre é indolente e ela pode estar presente por décadas sem levar o paciente a óbito. Algumas características podem conferir maior risco de recorrência ou metástases, com destaque para idade menor que 20 ou maior que 45 anos, tumores maiores que 4 cm, multifocalidade (30% dos casos), extensão extratireoidiana (30%) e variantes histológicas mais agressivas, como esclerosante difusa, de células altas ou de células colunares.

Metástases linfonodais são frequentes e descritas em até 90% dos casos, entretanto, a maioria é microscópica, de pouca importância em prognóstico, sendo clinicamente aparente em cerca de 35% dos casos. Metástases a distância podem estar presentes em 5% dos casos no diagnóstico, mais frequentes em pulmão e ossos[2,30,31]. Recorrências são mais frequentes nos extremos de idade, pacientes com menos de 20 e mais de 59 anos. Entretanto, a mortalidade é maior nos indivíduos acima dos 45 anos. Quando diagnosticados nesse subgrupo, as lesões com maior frequência são maiores, podendo apresentar pequenas áreas de indiferenciação, eventualmente com quadro clínico mais agressivo e com pior prognóstico[32]. A mortalidade por câncer de tireoide é baixa, sendo inferior a 5% em 10 anos nos casos de menor risco, porém chegando a 60% em casos com metástases à distância no diagnóstico[33].

Carcinoma folicular

O carcinoma folicular tem um pico de incidência na quinta década de vida, é três vezes mais frequente nas mulheres que nos homens e corresponde a aproximadamente 10% dos casos de carcinomas da tireoide. Habitualmente, é um tumor de crescimento lento com diagnóstico anterior ao aparecimento de metástases. As metástases linfonodais não são comuns, porém o carcinoma folicular pode desenvolver metástases à distância, geralmente para pulmão e ossos[2]. A mortalidade do carcinoma folicular é estimada em 20%, entretanto, assim como os carcinomas papilíferos, a mortalidade dos carcinomas foliculares minimamente invasivos é baixa, da ordem de 3 a 5 % em seguimento em longo prazo[34].

Os carcinomas foliculares variantes de células oncocítica correspondem a cerca de 3% dos cânceres de tireoide. A média de idade ao diagnóstico é de 60 anos, sendo mais comum em mulheres. Diferente dos carcinomas foliculares clássicos que apresentam metástases linfonodais em apenas 5% dos pacientes, essa variante apresenta metástases ganglionares em cerca de 30% deles. As metástases a distância podem ocorrer em pulmão e ossos. Esses tumores podem não captar iodo e possuem uma grande tendência à recorrência após a cirurgia.

Carcinoma pouco diferenciado

Corresponde a 3 a 5% dos carcinomas da tireoide. São tumores de células foliculares que têm morfologia e comportamento intermediário entre os carcinomas bem diferenciados e indiferenciados. São mais encontrados nas mulheres e em pacientes com mais de 50 anos. Geralmente, aparecem como nódulos únicos, volumosos e maiores que 3 cm. Apresentam invasão local, metástases ganglionares e metástases à distância para pulmão, fígado e ossos. Sua mortalidade é elevada. A maioria dos pacientes morre nos três primeiros anos após o diagnóstico e menos de 50% dos pacientes sobrevivem mais de cinco anos[35]. A morte é causada mais pelas metástases regionais e à distância que pela invasão local.

Carcinomas medulares

O CMT esporádico pode surgir em qualquer idade, sendo mais frequente em pacientes durante a quinta e a sexta décadas de vida. O CMT hereditário pode fazer parte de três síndromes clínicas distintas, dependendo dos órgãos envolvidos; NEM 2A, NEM 2B e CMT familiar. Nos casos familiares, frequentemente o diagnóstico é feito precocemente por rastreamento e não há sinais clínicos evidentes. Já nos esporádicos, o diagnóstico geralmente é tardio e o paciente apresenta nódulo único, indolor, podendo estar associado a metástases linfonodais. Os outros sinais clínicos que podem estar presentes no CMT familiar são devidos à associação com outras patologias como neuromas, alterações esqueléticas (hábito marfanoide), feocromocitoma, hiperparatireoidismo, síndro-

me de Cushing devido à secreção ectópica de ACTH e síndrome paraneoplásica (diarreia e rubor facial).

A principal via de disseminação do CMT é a linfática, com um alta prevalência de metástases ganglionares regionais, ocorrendo em até 30% dos CMT de até 1 cm de diâmetro a 60% nos tumores com mais de 2 cm de diâmetro. Metástases à distância ocorrem com frequência para o fígado, pulmões e ossos e metástases ocultas são as maiores causas de hipercalcitoninemia persistente após tireoidectomia total e esvaziamento cervical[36].

Carcinomas anaplásicos

São tumores malignos agressivos compostos parcial ou totalmente por células indiferenciadas. Esses tumores ocorrem geralmente em pacientes idosos, sendo que somente 25% dos pacientes têm menos de 60 anos ao diagnóstico. São mais frequentes em mulheres que em homens. A mortalidade é muito alta e a sobrevida média é cinco meses após o diagnóstico[37]. Os pacientes geralmente apresentam tumores de crescimento muito rápido. A rouquidão está presente em 80% dos casos, seguida de disfagia (60%), paralisia da corda vocal (50%), dor cervical (30%) e dispneia (20%). As estruturas vizinhas como músculos, traqueia, esôfago, nervo laríngeo recorrente e laringe geralmente estão acometidas. Mais de 60% dos pacientes apresentam metástases à distância ao diagnóstico, a maioria em pulmões, podendo ocorrer em ossos, fígado, cérebro e mesmo coração[35]. O tumor cresce em região cervical invadindo estruturas adjacentes à tireoide. As metástases linfonodais podem estar presentes, mas nem sempre são reconhecidas devido à extensa invasão local.

Diagnóstico

Anamnese e exame físico

A maioria dos pacientes com nódulos tireoidianos são assintomáticos e eutireoidianos no momento do diagnóstico.

A história não apresenta sensibilidade e especificidade para detectar malignidade, no entanto, pacientes com história de irradiação da região cervical, história familiar de câncer da tireoide, sexo masculino, nódulos que aparecem em indivíduos com menos de 20 anos e mais de 60 anos são fatores de risco para malignidade. A presença de taquicardia pode sugerir hipertireoidismo e a hipertensão arterial pode ocorrer na neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2) quando associada a feocromocitomas. A presença de adenomegalia cervical pode sugerir processo maligno metastático. Um nódulo liso, macio e de fácil mobilização sugere benignidade, enquanto um nódulo endurecido e fixo sugere malignidade. O diagnóstico clínico de um nódulo tireoidiano depende de seu tamanho, sua consistência e localização. Tireoides de indivíduos adultos, especialmente obesos, podem ser de difícil palpação.

Exames laboratoriais

Apesar de a maioria dos pacientes ter função tireoidiana normal, faz parte da avaliação de nódulos tireoidianos a dosagem do TSH sérico. Mesmo sem sintomas ou sinais de hipertireoidismo, a identificação de TSH reduzido exige a avaliação da autonomia do nódulo tireoidiano, com destaque para a utilização da cintilografia de tireoide. Além disso, níveis mais elevados de TSH têm sido associados com maior risco de malignidade do nódulo[2].

A dosagem de tireoglobulina sérica não é indicada no pré-operatório, uma vez que patologias benignas e malignas de tireoide podem causar sua elevação. Sua avaliação será feita apenas no pós-operatório de carcinomas diferenciados de tireoide para seguimento e identificação de recorrências. A avaliação de anticorpos antitireoidianos também não deve ser feita de rotina no pré-operatório, mas está indicada na caracterização de hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto e na avaliação de tireoglobulina sérica no pós-operatório dos carcinomas.

A calcitonina é o principal produto secretório das células C e é considerada o marcador bioquímico para diagnóstico e seguimento pós-operatório dos pacientes com carcinoma medular da tireoide. Entretanto, a indicação de dosagem de calcitonina na investigação de nódulo tireoidiano é controversa. Apesar de auxiliar no diagnóstico de microcarcinomas medulares com potencial curativo na primeira cirurgia, a prevalência de CMT é baixa, o significado clínico desses microcarcinomas é incerto e a dosagem de calcitonina está sujeita a resultados falso-positivos, que necessitariam de testes de estímulo, preferencialmente com pentagastrina, para confirmação[2].

Cintilografia da tireoide

A cintilografia de tireoide auxilia na investigação de nódulo tireoidiano único ou bócio multinodular com TSH reduzido. Tem como objetivo identificar nódulo autônomo, hiperfuncionante, com baixo risco de malignidade. A detecção de um nódulo "quente" na cintilografia dispensa investigação com punção aspirativa por agulha fina (PAAF).

Ultrassonografia

A ultrassonografia da tireoide, por ser um método simples, não invasivo e apresentar boa correlação com os aspectos macroscópicos dos nódulos tireoidianos, é o procedimento mais utilizado na avaliação inicial da lesão nodular da tireoide. É recomendável a realização do exame ultrassonográfico em todos os pacientes com suspeita de um ou mais nódulos para identificação de características que possam sugerir diagnóstico de doença benigna de tireoide ou de carcinoma.

As características que devem estar descritas são o aspecto do parênquima tireoidiano (homogêneo ou heterogêneo) e seu volume, localização do nódulo, tama-

Quadro 2. Classificação ultrassonográfica de nódulo tireoidiano

1. Benigno ■ Risco de câncer: < 1% ■ Nódulos puramente císticos a. Muito pouco suspeito ■ Risco de câncer: < 3% ■ Nódulo espongiforme ou nódulo parcialmente cístico sem qualquer característica descrita nos padrões baixo, intermediário ou altamente suspeito
2. Pouco suspeito ■ Risco de câncer: 5-10% ■ Nódulo sólido isoecoico ou hiperecoico ou nódulo parcialmente cístico com áreas sólidas uniformemente excêntricas sem microcalcificações, margem irregular, extensão extratireoidiana ou altura maior que largura
3. Suspeito (intermediário) ■ Risco de câncer: 10-20% ■ Nódulo sólido e hipoecoico com margens regulares e sem microcalcificações, extensão extratireoidiana ou altura maior que largura
4. Altamente suspeito ■ Risco de câncer: 70-90% ■ Nódulo sólido e hipoecoico ou componente sólido hipoecoico de nódulo parcialmente cístico com uma ou mais das seguintes características: - Margens irregulares, por exemplo, margens infiltrativas, microlobuladas ou espiculadas - Microcalcificações - Altura maior que a largura do nódulo (mais ovalado) - Calcificações com margens interrompidas - Evidência de extensão extratireoidiana - Identificação de linfonodo cervical com aspecto ultrassonográfico suspeito (ausência de hilo, arredondado, com componente cístico ou com microcalcificações)

nho em três dimensões, forma, composição (sólido, cístico ou misto), ecogenicidade, margens, presença e aspecto de calcificações, além da descrição de linfonodos das cadeias cervicais. Nenhum sinal ultrassonográfico é patognomônico para malignidade. Recentemente, a American Thyroid Association propôs uma nova classificação de nódulos com base em aspectos ultrassonográficos com a intenção de determinar a combinação de características que favoreçam o diagnóstico de malignidade[38] (Quadro 2) (Figura 6).

Alguns recursos da ultrassonografia de tireoide podem acrescentar informações contribuindo na caracterização de nódulos mais suspeitos para malignidade. O Doppler colorido avalia o padrão de vascularização dos nódulos. Nódulos com fluxo predominantemente periférico apresentam maior probabilidade de benignidade enquanto aqueles com fluxo predominantemente central têm maior probabilidade de malignidade (Figura 7)[39,40]. O exame de elastografia avalia o grau de rigidez do nódulo. Nódulos sem elasticidade têm maior associação com o diagnóstico de carcinomas de tireoide[41,42]. Entretanto, o uso da elastografia ainda tem limitações tanto relacionadas a características dos nódulos que limitam a avaliação de sua elasticidade, como ligadas à presença de calcificações, áreas císticas ou mesmo nódulos coalescentes, e pela subjetividade da interpretação do exame, especialmente se utilizados métodos não quantitativos[41].

Outros métodos diagnósticos de imagem como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e o PET com FDG[18] não estão indicados no diagnóstico diferencial dos nódulos de tireoide.

Finalmente, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) da tireoide ainda é considerada a ferramenta diagnóstica padrão-ouro na avaliação de um nódulo tireoidiano. A indicação da PAAF se baseia nas dimensões e padrão ultrassonográfico desses nódulos[43] (Tabela 1).

Segundo as diretrizes da American Thyroid Association[2,38], a realização de PAAF em nódulos menores que 1 cm se restringe a pacientes com antecedente pessoal ou familiar de câncer de tireoide, antecedente de exposição à radiação externa na infância ou radiação ionizante na infância ou adolescência, antecedente de hemitireoidectomia por carcinoma de tireoide, exame de PET com FDG[18] positivo ou antecedente conhecido de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 ou calcitonina sérica superior a 100 pg/mL. Além disso, a PAAF de nódulo tireoidiano independente de sua dimensão está indicada na presença de linfonodos cervicais de aspecto suspeito.

O diagnóstico citológico do nódulo tireoidiano baseia-se na classificação de Bethesda e possui seis categorias com risco variável de malignidade (Tabela 2).

O diagnóstico de Bethesda I, não diagnóstico, ocorre na ausência de pelo menos seis agrupamentos de células foliculares, cada um contendo 10 a 15 células, a partir de pelo menos dois aspirados do nódulo. Corresponde à citologia puramente cística e diante desse resultado está indicada a repetição da PAAF guiada por US. Na persistência da citologia insatisfatória, as características do nódulo determinarão a conduta. Nódulos parcialmente císticos podem ser observados ou submetidos à cirurgia, já nódulos sólidos têm indicação de ressecção cirúrgica para definição diagnóstica[44].

O diagnóstico Bethesda II, benigno, corresponde à citologia de um nódulo coloide ou tireoidite. No caso de bócio coloide, existe pouco ou moderada quantidade células foliculares benignas, arranjadas em macrofolículos ou fragmentos de macrofolículos com coloide abundante (Figura 8). Nas tireoidites existem linfócitos em diferentes fases de maturação, plasmócitos e histiócitos, sem atipias celulares (Figura 9). Esse é o diagnóstico citológico mais frequente, ocorre em 60 a 70% dos casos e diante da citologia benigna é indicado o controle ultrassonográfico[43].

O diagnóstico Bethesda III, lesão folicular ou atipia de significado indeterminado, corresponde às citologias duvidosas em decorrência de:

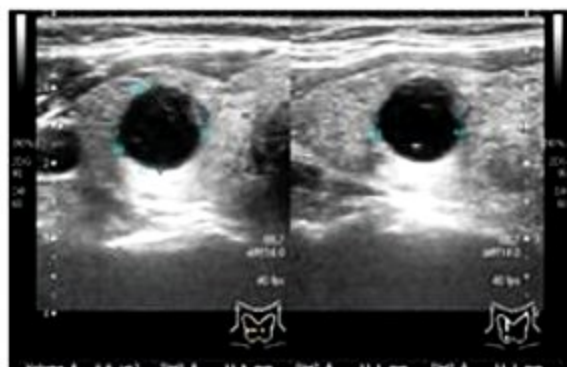
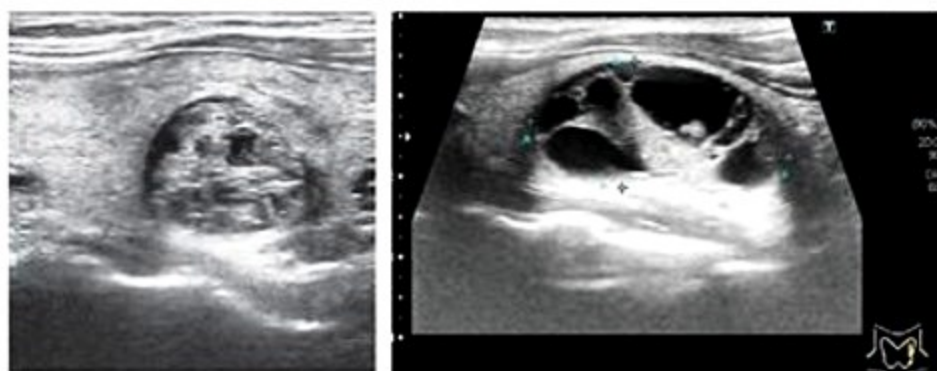
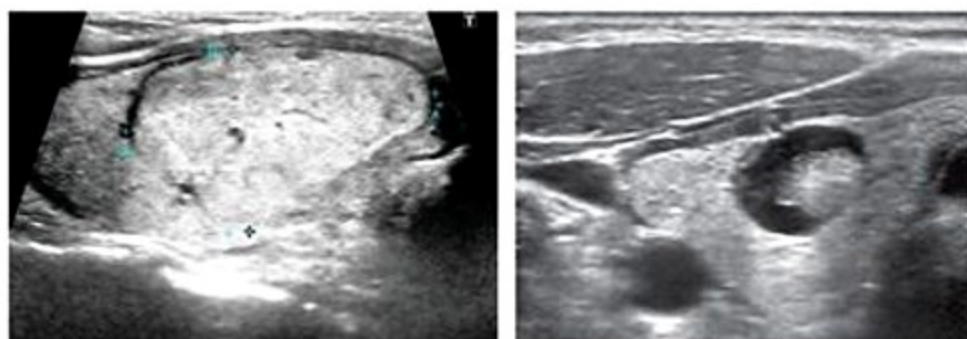
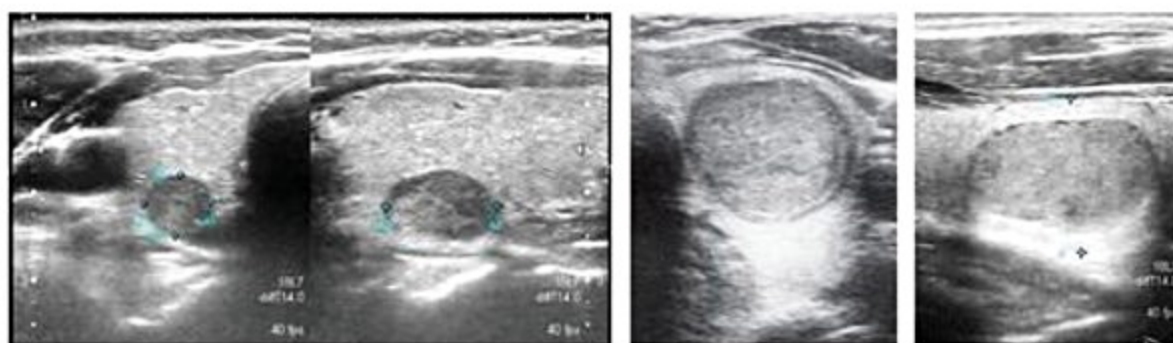
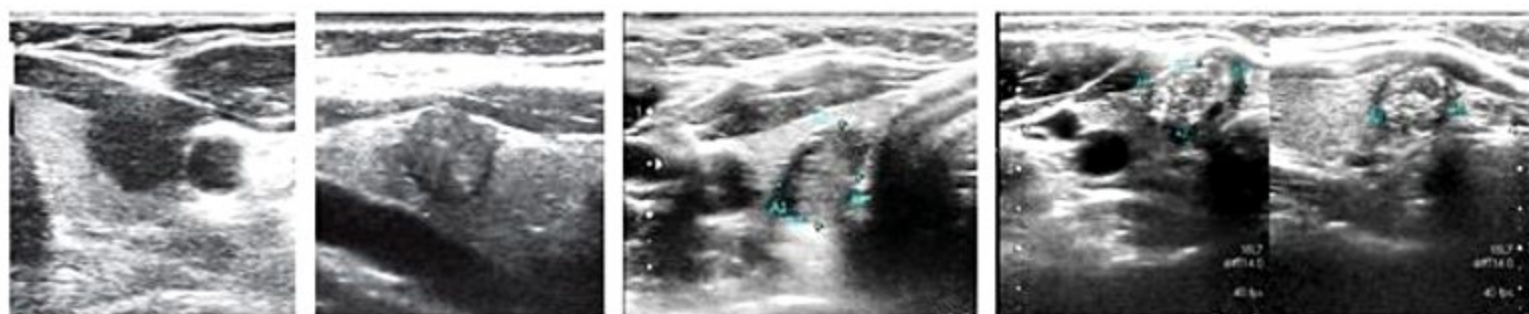
- Presença de microfolículos em um aspirado com poucas células e pouco coloide para defini-lo como neoplasia folicular.
- Predomínio de células de Hürthle em um aspirado pouco celular e com pouco coloide.
- Presença de atipias celulares em amostra com artefatos de preparação (bolha de ar e/ou coágulo).

1. Benigno: cisto anecoico.

2. Muito pouco suspeito: misto espongiforme.

3. Pouco suspeito: sólido isoecoico, cisto com área sólida isoecoica.

4. Suspeito intermediário: sólido hipoecoico de contornos regulares.

5. Altamente suspeito: hipoecoico, contornos irregulares, mais alto que largo e com microcalcificações.

Figura 6. Classificação ultrassonográfica de nódulos tireoidianos.

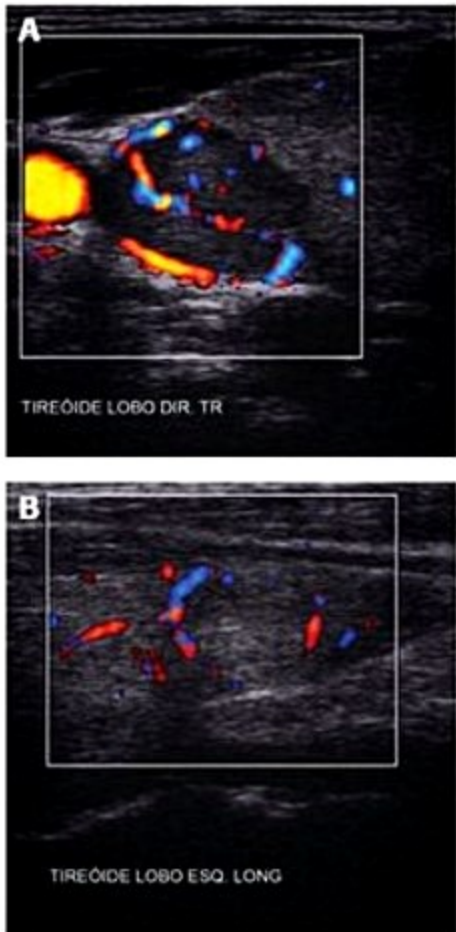



Figura 7. (A) Corte transversal de lobo direito da tireoide mostrando nódulo sólido hipoecoico, com vascularização central. (B) Corte longitudinal de lobo esquerdo da tireoide mostrando nódulo com vascularização periférica. Fonte: fotos cedidas pelo Dr. Bernardo L. C. Fonseca.

Tabela 1. Padrão ultrassonográfico dos nódulos para indicação de PAAF

Padrão ultrassonográfico	Risco estimado de malignidade	Considerar PAAF se tamanho*
Altamente suspeito	70-90%	≥ 1 cm
Suspeito (intermediário)	10-20%	≥ 1 cm
Pouco suspeito	5-10%	≥ 1,5 cm
Muito pouco suspeito	< 3%	≥ 2 cm
Benigno	< 1%	Não realizar

PAAF não é recomendada para nódulos que não apresentem os critérios acima, incluindo todos os nódulos < 1 cm. O tamanho sugerido para a PAAF, entretanto, pode ser modificado conforme fatores de risco ou presença de linfonodos suspeitos.

Tabela 2. Classificação de Bethesda para os achados citológicos de nódulo tireoidiano e risco de malignidade[44,45]

Classe		Risco de malignidade
I	Não diagnóstico	20% (9-32)
II	Benigno	2,5% (1-10)
III	Lesão folicular ou atipia de significado indeterminado	14% (6-48)
IV	Neoplasia folicular	25% (14-34)
V	Suspeito de malignidade	70% (53-97)
VI	Maligno	99% (94-100)

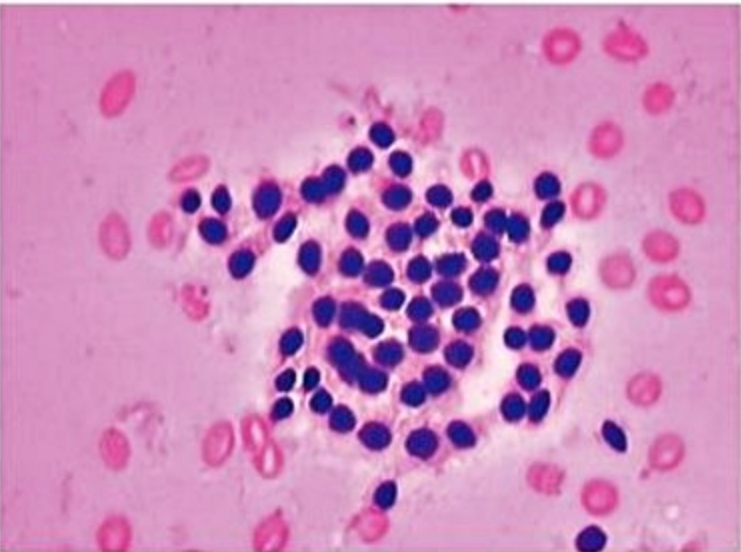



Figura 8. Citologia de bócio coloide adenomatoso. Presença de células agrupadas, com núcleos apresentando cromatina uniforme e grande quantidade de coloide.

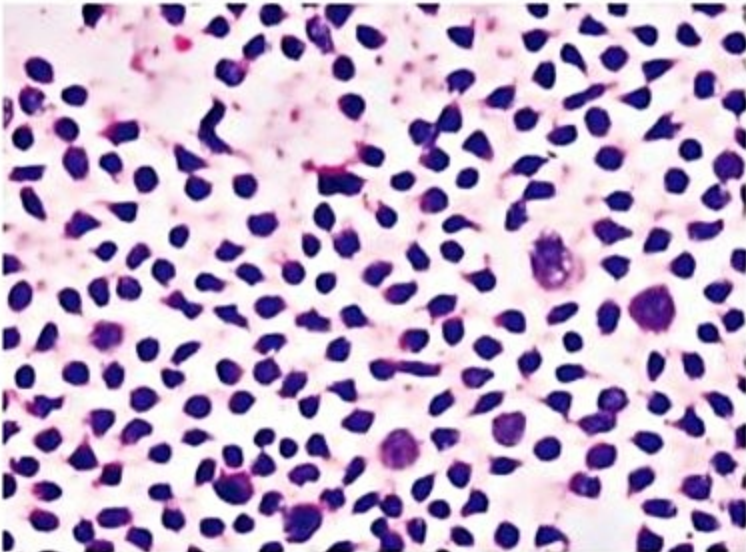



Figura 9. Citologia de tireoidite crônica autoimune. Presença de linfócitos em diferentes fases de maturação e escassa quantidade de coloide.

- Amostra com boa celularidade, quase que exclusiva de células de Hürthle em um contexto clínico sugestivo de tireoidite linfocítica ou bócio multinodular.
- Presença de alterações focais com atipias celulares sugestivas de carcinoma papilífero, em amostra de aspecto predominantemente benigno, por tireoidite ou por abundância de coloide ou de células foliculares de aspecto benigno.
- Presença de células atípicas que margeiam cistos em amostra com aparência predominante benigna.
- Pequena população de células foliculares atípicas em pacientes com antecedente de exposição a iodo ra-

dioativo ou drogas antitireoidianas ou com aparente degeneração cística ou hemorragia.

- Presença de infiltrado linfoide atípico insuficiente para definir como suspeito de malignidade.

O diagnóstico Bethesda IV, suspeito de neoplasia folicular ou de neoplasia de células de Hürthle, corresponde a amostras de alta celularidade e coloide escasso com alteração de citoarquitetura, devido ao arranjo das células foliculares em microfolículos ou trabéculas, por sobreposição de células ou por presença de células foliculares maiores que o habitual (Figura 10), ou a amostras compostas quase exclusivamente por células de Hürthle. O diagnóstico Bethesda V, suspeito de malignidade, corresponde a amostras com a presença de uma ou duas características de carcinoma papilífero, ou com alterações nucleares ou arquiteturais sutis e focais em meio à população de células foliculares ou amostra suspeita, mas pouco celular (Figura 11)[44]. Diante de uma citologia Bethesda III, pode-se considerar nova PAAF; já em Bethesda IV e V, é indicada a realização de ressecção cirúrgica para definição diagnóstica[46].

Finalmente, o diagnóstico Bethesda VI, maligno, corresponde a achados citológicos compatíveis com carcinoma papilífero, devido à presença de células com núcleos com aspecto de vidro fosco apresentando dobras da membrana nuclear, inclusão citoplasmática intranuclear, cromatina irregularmente distribuída e nucléolos por vezes evidentes (Figura 12). Mais raramente, corresponde ao carcinoma medular caracterizado pela presença de células plasmocitoides, poligonais ou fusiformes (Figura 13) ou ao carcinoma indiferenciado caracterizado pela presença de células atípicas, pleomórficas e com mitoses atípicas. Diante da citologia maligna, é indicada a tireoidectomia total, exceto se a suspeita for de nódulo metastático de neoplasia fora da tireoide.

Recentemente, com o crescente conhecimento das alterações envolvidas na carcinogênese tireoidiana, painéis para diagnóstico molecular estão disponíveis a fim de au-

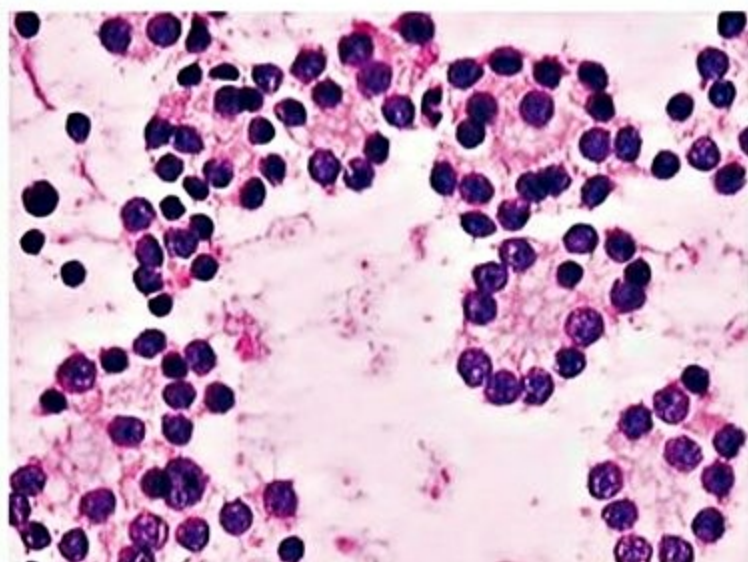



Figura 10. Citologia indeterminada. Presença de células em arranjo microfolicular com pequena quantidade de coloide.

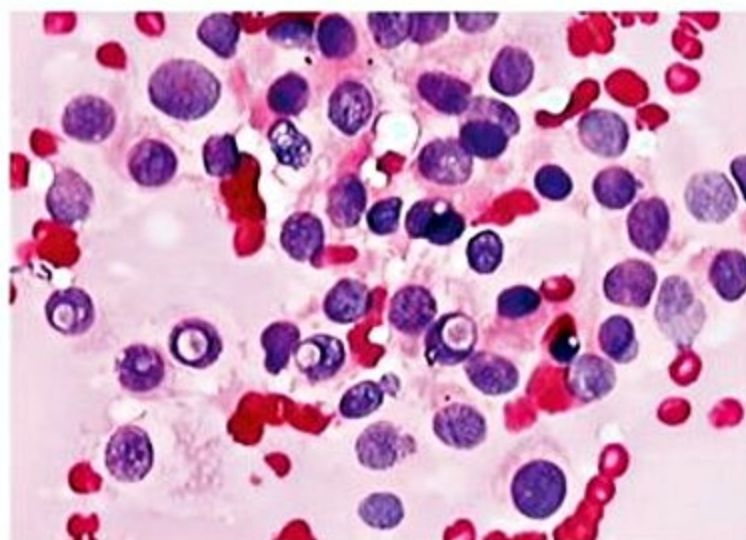



Figura 12. Citologia de carcinoma papilífero. Presença de células isoladas ou agrupadas, com núcleos de tamanhos variados, pseudo-inclusões nucleares e moderada quantidade de coloide.

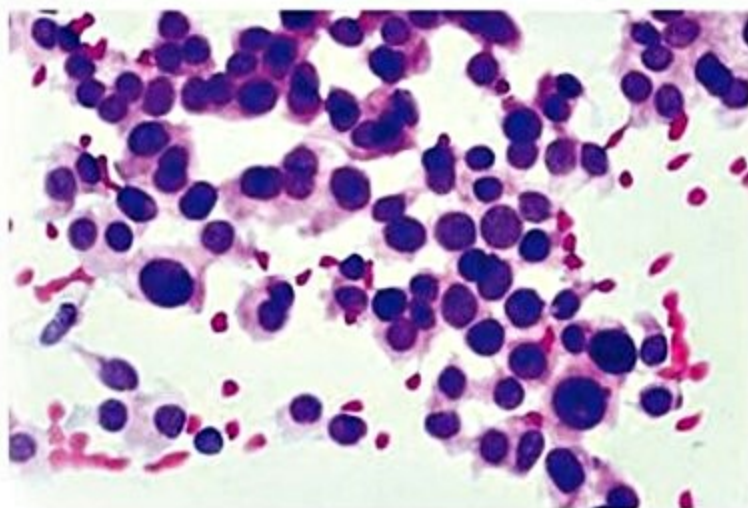



Figura 11. Citologia suspeita. Presença de células isoladas ou agrupadas, com variações do tamanho e da forma dos núcleos, cromatina irregularmente distribuída e com escassa quantidade de coloide.

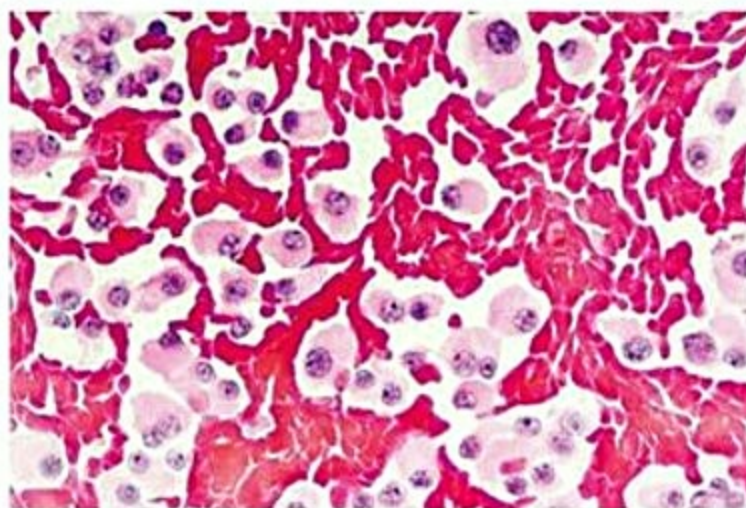



Figura 13. Citologia de carcinoma medular da tireoide. Presença de células isoladas de aspecto plasmocitoide, com núcleos de tamanhos variados, algumas binucleadas com escassa quantidade de coloide.

xiliar o diagnóstico citológico de nódulos tireoidianos. Apesar dos bons perfis de sensibilidade e especificidade desses testes, seu emprego depende do contexto clínico e ultrassonográfico e até mesmo da prevalência de câncer no serviço que o emprega. Comercialmente disponíveis, existem um painel molecular para estudo das sete alterações mais frequentes no câncer de tireoide (*BRAF^{V600E}*, mutações pontuais das três isoformas de *RAS*, rearranjos *PAX8/PPARg* e *RET/PTC*)[11,47] e um classificador de expressão gênica (CEG), Afirma®, que permite avaliar o perfil de expressão de 167 genes diferentemente expressos em nódulos benignos e malignos de tireoide[43]. Seu emprego pode ser considerado nas citologias indeterminadas.

Segundo a American Thyroid Association, o painel de sete genes poderia ser considerado em citologias Bethesda III a V; se seu resultado fosse positivo, a conduta seria de tireoidectomia total, mas se negativo, pelo menos a lobectomia diagnóstica deveria ser considerada. Sugere-se que, eventualmente em Bethesda III em serviços com baixa prevalência de câncer e em pacientes com características clínicas e ultrassonográficas benignas ou de muito baixo risco, poderia se considerar apenas seguimento clínico ou uma nova PAAF. Já o classificador de expressão gênica poderia ser empregado em citologias Bethesda III e IV. Se o resultado for suspeito, pelo menos a lobectomia diagnóstica deve ser considerada, mas se benigno, o seguimento clínico poderia ser feito, exceto em casos com indicação clínica de cirurgia ou muito suspeitos ou em serviços com alta prevalência de câncer[48].

A PAAF guiada pela ultrassonografia também é um método sensível para avaliação de linfonodo cervical suspeito. A dosagem de tireoglobulina no lavado da agulha da punção do linfonodo tem se mostrado mais sensível que a citologia no diagnóstico de metástase cervical, principalmente quando existe conteúdo líquido, e não é afetada pela presença de anticorpos antitireoglobulina circulantes[49].

Tratamento

A grande maioria dos nódulos caracterizados como benignos (Bethesda II) não necessitará de intervenção cirúrgica, apenas o acompanhamento com avaliação hormonal e US de tireoide periódicos (12 a 18 meses). O crescimento de um nódulo pode ser definido como aumento de 50% de seu volume ou 20% de diâmetro, desde que ao menos duas dimensões aumentem mais que 2 mm. Havendo este crescimento ou se as características no US de tireoide forem suspeitas é indicada nova PAAF[2].

A tireoidectomia no tratamento de nódulos benignos é indicada nos casos de nódulos volumosos (> 4 cm), na presença de sintomas compressivos ou em bócio mergulhante. O uso de terapia com I^{131} deve ser restrito ao tratamento de nódulos hiperfuncionantes e, raramente, no tratamento de nódulos com indicação de cirurgia, mas com contraindicação clínica ao procedimento. Como esses nódulos não são hiperfuncionantes, pode ser necessário o emprego de TSH recombinante (rhTSH)[50] para aumentar sua avidez por I^{131}.

Nódulos com PAAF indeterminada (Bethesda III, IV e V) necessitam de cirurgia para esclarecimento do diagnóstico, podendo ser feita a lobectomia, se o nódulo for único, complementando a tireoidectomia se confirmar a malignidade, ou tireoidectomia total na presença de nódulos bilaterais.

O tratamento do carcinoma diferenciado e pouco diferenciado de tireoide baseia-se na combinação da tireoidectomia total, seguida de terapia ablativa com I^{131} e supressão de TSH com levotiroxina. A tireoidectomia total é o procedimento cirúrgico mais indicado. Entretanto, pode-se considerar a lobectomia nos microcarcinomas papilíferos; unifocais; com variantes histológicas favoráveis; sem extensão extratireoidiana, invasão angiolinfática ou presença de metástases; em indivíduos sem antecedente de exposição à radiação ou antecedente familiar de carcinoma de tireoide[2]. Na avaliação pré-operatória de nódulos suspeitos de malignidade, é indicada a realização de US cervical para identificação de linfonodos suspeitos e consequente realização de PAAF com dosagem de tireoglobulina no lavado para diagnóstico de doença metastática. O esvaziamento cervical profilático do compartimento central não é feito de rotina no tratamento dos carcinomas diferenciados de tireoide. Deve ser realizado na presença de linfonodos metastáticos em cadeias cervicais centrais (nível VI) ou laterais (níveis II a V), e ser considerado em carcinomas papilíferos avançados (T3 ou T4)[2].

A taxa de complicações cirúrgicas é menor quanto maior a experiência do cirurgião. Entretanto, a realização do esvaziamento cervical central pode aumentar o risco de complicações. A hipocalcemia é a complicação mais frequente, resultante do hipoparatireoidismo no pós-operatório. O hipoparatireoidismo transitório ocorre em cerca de 10% dos pacientes submetidos à tireoidectomia, com recuperação da função das paratireoides em até seis meses. Poucos pacientes podem desenvolver hipoparatireoidismo permanente (até 4,4%)[51]. A queda mais importante da concentração de cálcio ocorre em 48 a 72 horas de pós-operatório de tireoidectomia total. A maioria das hipocalcemias é assintomática. Os sintomas, quando presentes, são parestesias, câibras, sinais clínicos de Chvostek e Trousseau e, em casos mais graves, arritmia, convulsões, comprometimento respiratório e disfunção cardíaca[52]. A paralisia do nervo laríngeo recorrente permanente é rara, não alcançando 2% dos pacientes operados. Entretanto, a paralisia temporária é mais frequente, com melhora espontânea no período de 1 a 6 meses[53].

O tratamento adicional e seguimento dos carcinomas diferenciados e pouco diferenciados de tireoide dependem de seu estadiamento. O uso da classificação da American Joint Committee on Cancer Classification (TNM)[54] auxilia na caracterização de risco de mortalidade do câncer de tireoide, entretanto, a caracterização de risco de recorrência é mais bem determinada pela classificação de risco da American Thyroid Association[2]. São considerados de baixo risco de recorrência os carcinomas diferenciados sem metástases, com ressecção completa, ausência de invasão local ou vascular, de variante histo-

lógica não agressiva (variante clássica ou folicular do carcinoma papilífero e carcinoma folicular minimamente invasivo) e, com pesquisa de corpo interior (PCI), após dose ablativa de I^{131}, sem evidência de metástases. São de risco intermediário de recorrência os carcinomas com invasão microscópica, invasão vascular, com variante histológica agressiva, com metástases linfonodais ou PCI pós-dose com captação cervical fora do leito cirúrgico. E são considerados de alto risco para recorrência os carcinomas com invasão macroscópica, ressecção incompleta, metástases à distância ou níveis séricos de tireoglobulina desproporcionalmente elevados para as lesões identificadas na PCI pós-dose[2].

O emprego da terapia com I^{131} tem como objetivos a ablação do tecido tireoidiano remanescente, a fim de facilitar identificação de doença recorrente e complementar o estadiamento inicial pela PCI realizada após 5 a 10 dias, terapia adjuvante para destruição de focos microscópicos da doença e diminuição do risco de recorrência, e tratamento de doença localizada ou metastática persistente. Terapia ablativa não é recomendada de rotina para pacientes de baixo risco de recorrência, com tumor intratireoidiano sem características de maior agressividade. Pacientes com risco intermediário ou alto de recorrência[55] necessitam da terapia com I^{131}. O preparo adequado exige dieta pobre em iodo (< 5µg/dia) por duas semanas antes da administração da dose de I^{131}. A fim de obter elevação dos níveis séricos de TSH, pode-se suspender a levotiroxina por quatro semanas antes do tratamento (TSH alvo > 30 mU/L) ou utilizar o TSH recombinante (rhTSH). A dose ablativa de I^{131} nos casos de baixo risco considerados para o tratamento pode ser de 30 mCi[55-57]. Já os casos de risco intermediário ou alto de recorrência necessitam de doses mais elevadas, 100 a 200 mCi, se há doença metastática à distância[55].

O tratamento inicial do carcinoma diferenciado e pouco diferenciado de tireoide se completa com a supressão do TSH pelo uso doses mais elevadas de levotiroxina a fim de se obter no primeiro ano níveis de TSH de 0,1 a 0,5 mU/L nos casos de baixo risco de recorrência ou inferior a 0,1 mUI/L nos demais casos[2].

O seguimento desses carcinomas deve ser feito com realização de dosagens periódicas de tireoglobulina sérica com avaliação simultânea de anticorpos antitireoglobulina e realização de US cervical, a cada 6 a 12 meses. A presença de anticorpos antitireoglobulina pode resultar em valores de tireoglobulina falso-negativos em imunoensaios; portanto, pacientes com anticorpos positivos devem ser monitorados com US cervical e, eventualmente, PCI. A tireoglobulina sérica e o anticorpo antitireoglobulina podem permanecer detectáveis durante meses após a cirurgia ou tratamento com radioiodo. Assim, deve-se levar em consideração não apenas o valor, mas a tendência à queda ou elevação em determinações consecutivas. Após um ano, na ausência de alteração bioquímica (tireoglobulina ultrassensível < 0,1 ng/mL ou estimulada < 2 ng/mL e anticorpo antitireoglobulina negativo) ou anatômica, não há necessidade de manter supressão de TSH[58]. Níveis elevados de tireoglobulina, sem alterações no US cervical, exigem exames complementares como tomografia computadorizada (TC) de tórax, PCI diagnóstica ou PET/TC com FDG[18]. Novos tratamentos cirúrgicos, novas doses de I^{131} e a manutenção de doses mais elevadas de levotiroxina, para TSH inferior a 0,1 mUI/L, dependerão da identificação de doença persistente ou recorrente.

O emprego de outras modalidades de tratamento oncológico é infrequente e restrito aos casos de doença persistente não responsiva aos tratamentos anteriores. A radioterapia externa pode ser empregada nos casos de doença cervical persistente e metástases ósseas ou em sistema nervoso central. Bisfosfonados ou denusomabe são utilizados em casos de metástases ósseas difusas e sintomáticas. Finalmente, os poucos casos de doença metastática progressiva, refratária ao tratamento com I^{131}, podem ser tratados com novas terapias, drogas inibidoras de tirosina cinase, consideradas terapias-alvo por atuarem nas principais vias moleculares de carcinogênese e angiogênese. Estudos de fase III comprovaram benefício clínico com o uso de sorafenibe[59], recentemente aprovado pela ANVISA, e lenvatinibe[60], já aprovado pela agência americana de regulação FDA.

O carcinoma medular de tireoide tem seu tratamento baseado na tireoidectomia total. Nos casos de ausência de linfonodos comprometidos em exames pré-operatórios ou de metástases à distância, deve-se realizar ao esvaziamento cervical central (nível VI). A realização do esvaziamento cervical lateral profilático baseada em níveis elevados de calcitonina, sem evidência de metástases no pré-operatório, é controversa. Na presença de metástase linfonodal diagnosticada no pré-operatório, deve-se realizar o esvaziamento cervical central e lateral ipsilateral ao tumor (níveis II a V); e se calcitonina for elevada (> 200 pg/mL) também considerar a ressecção das cadeias laterais contralaterais. É indicada a complementação da tireoidectomia nos casos em que a abordagem cirúrgica inicial foi tireoidectomia unilateral, se for comprovada a presença de mutação germinativa do gene *RET*, existir elevação da calcitonina sérica no pós-operatório ou exames de imagem indicarem doença residual[61].

O estadiamento do carcinoma medular de tireoide também é feito com a classificação TNM, além de se considerar número de linfonodos acometidos e nível sérico de calcitonina no pós-operatório. O seguimento deve ser feito com dosagens periódicas de calcitonina e CEA e US cervical. Em casos de suspeita de doença sistêmica pode-se complementar a avaliação com TC de tórax e abdome (fígado), cintilografia óssea, ressonância magnética de pelve e esqueleto axial. A doença persistente ou recorrente deve ser tratada cirurgicamente quando possível. E, assim como nos carcinomas diferenciados, radioterapia externa pode ser empregada em casos de doença cervical persistente e metástases ósseas ou em sistema nervoso central. Bisfosfonados ou denusomabe também são utilizados em casos de metástases ósseas sintomáticas. Nos casos de doença metastática progressiva, a terapia sistêmica deve ser considerada, principalmente se sintomas de dor, com-

pressão ou sinais ou sintomas de excesso de ação hormonal, por exemplo, diarreia refratária. Inibidores de tirosina cinase, como vandetanibe, já aprovado pela ANVISA, e cabozantinibe, são hoje utilizados como agentes de primeira linha na doença avançada progressiva[61].

Finalmente, diante da agressividade local e alta mortalidade, o carcinoma anaplásico deve ser rapidamente abordado. O estadiamento pode ser feito com TC ou ressonância magnética de pescoço, TC de tórax e PET/TC com FDG[18]. A ressecção cirúrgica da doença locorregional deve ser considerada se exames de imagem sugerirem margem cirúrgica negativa, mas, mesmo na presença de doença metastática, pode ser considerada como paliativa para evitar obstrução de vias aéreas e esôfago. Se o carcinoma for intratireoidiano, pode se realizar lobectomia ou tireoidectomia total com dissecção terapêutica de linfonodos, e se houver extensão extratireoidiana, realizar ressecção em bloco.

Terapia adjuvante é controversa nos casos de carcinomas anaplásicos microscópicos intratireoidianos ressecados. Entretanto, nos demais casos ressecados sugere-se a realização de radioterapia externa com ou sem quimioterapia. Nos casos de doença irressecável e bom estado do paciente, pode-se oferecer o tratamento com radioterapia externa com ou sem quimioterapia. A quimioterapia é realizada com drogas citotóxicas, combinando taxano e/ou antraciclina e/ou derivados de platina. Entretanto, não há evidências de melhora de sobrevida em tratamentos agressivos de casos de carcinomas anaplásicos metastáticos, sendo muitas vezes considerada apenas terapia de suporte paliativo[37].

Considerações finais

- A avaliação inicial de um paciente portador de nódulo tireoidiano deve ser sempre realizada através de exame ultrassonográfico. Nódulos com características ultrassonográficas benignas podem ser submetidos à PAAF se maiores que 1,5 a 2 cm e, se comprovada a benignidade, acompanhados clinicamente. Os nódulos com características ultrassonográficas indeterminadas ou suspeitas devem ser submetidos à PAAF para análise citológica se maiores que 1 cm. A avaliação com Doppler não é obrigatória para a seleção de nódulos para PAAF.
- Em uma tireoide multinodular, a PAAF guiada pela ultrassonografia deve ser realizada nos nódulos com características indeterminadas ou suspeitas.
- Pacientes portadores de nódulos com citologia suspeita ou maligna (Bethesda III a VI) devem ser encaminhados para tratamento cirúrgico.
- Nas citologias suspeitas para carcinoma medular, deve-se dosar a calcitonina sérica e realizar o exame imunocitoquímico para calcitonina no material citológico. Se for confirmado o diagnóstico de carcinoma medular recomenda-se, se possível, pesquisar a presença do proto-oncogene *RET*.
- A tireoidectomia total é o tratamento preferencial na grande maioria dos pacientes com carcinoma da tireoide.
- É importante fazer o estadiamento do paciente após a cirurgia para definir o restante do tratamento e estabelecer um plano de seguimento. Nos carcinomas diferenciados, recomenda-se classificar os pacientes, de acordo com os achados cirúrgicos e anatomopatológicos, em risco de recorrência: baixo, intermediário ou alto.
- Nos carcinomas diferenciados, a radioiodoterapia não é recomendada nos casos de baixo risco de recorrência, com tumor intratireoidiano sem características de maior agressividade. Os demais casos devem receber dose ablativa de I^{131} após o tratamento cirúrgico.
- A terapia supressiva dos carcinomas diferenciados com levotiroxina deve manter o TSH entre 0,1 e 0,5 mU/L em casos de baixo risco e TSH menor ou igual a 0,1 mU/L nos demais no primeiro ano de tratamento.
- Realizar o reestadiamento desses casos com dosagem de tireoglobulna e US cervical após um ano do tratamento inicial para definir necessidade de novas terapias ou apenas seguimento, sem necessidade de se manter a supressão de TSH, se confirmada a ausência de doença, bioquímica ou anatômica.
- Nos carcinomas diferenciados, após a tireoidectomia total e radioiodoterapia, a tireoglobulina sérica e o anticorpo antitireoglobulina, quando presentes, devem se tornar indetectáveis. Mas podem permanecer detectáveis durante meses após a cirurgia ou tratamento com radioiodo. Portanto, deve-se levar em consideração a tendência à queda ou elevação em determinações consecutivas.
- Linfonodos com características suspeitas no US (arredondados, hiperecogênicos, com microcalcificações ou com degeneração cística) devem ser submetidos à PAAF para análise citológica e dosagem de tireoglobulina no lavado da agulha da punção, nos casos de carcinomas diferenciados.
- Na suspeita de doença metastática à distância, exames como TC tórax, ressonância magnética de pescoço, PCI com I^{131} (nos carcinomas diferenciados) e PET/TC com FDG[18] podem complementar a avaliação e guiar novos tratamentos.

Referências bibliográficas

1. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008;22:901-11.
2. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19(11):1167-214.
3. Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jorgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. Eur J Endocrinol. 2000;142:224-30.
4. Veiga LH, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. Thyroid. 2013;23:748-57.
5. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. Thyroid. 2011;21:231-6.
6. Pappa T, Alevizaki M. Obesity and thyroid cancer: a clinical update. Thyroid. 2014;24:190-9.
7. Trulzsch B, Krohn K, Wonerow P, Chey S, Holzapfel HP, Ackermann F, et al. Detection of thyroid-stimulating hormone receptor and Gsalpha mutations: in 75

toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis. J Mol Med (Berl). 2001;78:684-91.

8. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW, 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:2318-26.
9. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. Cancer Res. 2003;63:1454-7.
10. Melck AL, Yip L, Carty SE. The utility of BRAF testing in the management of papillary thyroid cancer. Oncologist. 2010;15:1285-93.
11. Danilovic DL, Lima EU, Domingues RB, Brandao LG, Hoff AO, Marui S. Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. 2014;170:619-25.
12. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:4559-70.
13. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. J Clin Oncol. 2014;32:2718-26.
14. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:5399-404.
15. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. Am J Clin Pathol. 2003;120:71-7.
16. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3211-6.
17. Eng C, Mulligan LM, Healey CS, Houghton C, Frilling A, Raue F, et al. Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma. Cancer Res. 1996;56:2167-70.
18. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. JAMA. 1996;276:1575-9.
19. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:682-7.
20. Machens A, Gimm O, Hinze R, Hoppner W, Boehm BO, Dralle H. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1104-9.
21. Pilotti S, Collini P, Mariani L, Placucci M, Bongarzone I, Vigneri P, et al. Insular carcinoma: a distinct de novo entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. Am J Surg Pathol. 1997;21:1466-73.
22. Charles RP, Silva J, Iezza G, Phillips WA, McMahon M. Activating BRAF and PIK3CA mutations cooperate to promote anaplastic thyroid carcinogenesis. Mol Cancer Res. 2014;12(7):979-86.
23. Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, Atui FC, Katayama F, Gama-Rodrigues J. [Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: incidence and impact on the disease outcome]. Arq Gastroenterol. 2003;40:92-8. Portuguese.
24. Lima EU, Soares IC, Danilovic DL, Marui S. New mutation in the PTEN gene in a Brazilian patient with Cowden's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012;56:592-6.
25. Hall JE, Abdollahian DJ, Sinard RJ. Thyroid disease associated with Cowden syndrome: A meta-analysis. Head Neck. 2013;35:1189-94.
26. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, World Health Organization. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004.
27. Namba H, Matsuo K, Fagin JA. Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. J Clin Invest. 1990;86:120-5.
28. Khanafshar E, Lloyd RV. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. Adv Anat Pathol. 2011;18:90-7.
29. Silverstein GE, Burke G, Cogan R. The natural history of the autonomous hyperfunctioning thyroid nodule. Ann Intern Med. 1967;67:539-48.
30. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. Thyroid. 2012;22:1144-52.
31. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1,578 patients. Am J Med. 1987;83:479-88.
32. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994;97:418-28.
33. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:313-9.
34. Elisei R, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2012;8:466-75.
35. Siironen P, Hagstrom J, Maenpaa HO, Louhimo J, Heikkila A, Heiskanen I, et al. Anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma: therapeutic strategies and treatment outcome of 52 consecutive patients. Oncology. 2010;79:400-8.
36. Conte-Devolx B, Schuffenecker I, Niccoli P, Maes B, Boneu A, Barbot N, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: management of patients and subjects at risk. French Study Group on Calcitonin-Secreting Tumors (GETC). Horm Res. 1997;47:221-6.
37. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid. 2012;22:1104-39.
38. Mandel SJ. Use of neck ultrasound to guide fine-needle aspiration decision making. American Thyroid Association (ATA) Guidelines on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer – Highlights, Controversies and Consensus. Chicago; 2014. p. 29-36.
39. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1941-6.
40. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132:874-82.
41. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:2917-22.
42. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:5281-8.
43. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. N Engl J Med. 2012;367:705-15.
44. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2009;19:1159-65.
45. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol. 2012;56:333-9.
46. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. Am J Med. 2005;118:706-14.
47. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2092-8.
48. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, Chen A, Fahey TJ, Ganly I, et al. American Thyroid Association statement on surgical application of molecular profiling for thyroid nodules: current impact on perioperative decision making. Thyroid. 2015;25:760-8.
49. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:1364-69.
50. Bonnema SJ, Fast S, Hegedus L. Non-surgical approach to the benign nodular goiter: new opportunities by recombinant human TSH-stimulated 131I-therapy. Endocrine. 2011;40:344-53.
51. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. Langenbecks Arch Surg. 2008;393:667-73.
52. Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. Otolaryngol Clin North Am. 2003;36:189-206, x.
53. Hartl DM, Travagli JP, Leboulleux S, Baudin E, Brasnu DF, Schlumberger M. Clinical review: Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3084-8.
54. Greene FL. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
55. Sawka AM. Updates on radioactive iodine use: consideration, dosing, preparation. American Thyroid Association (ATA) Guidelines on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer – Highlights, Controversies and Consensus. Chicago; 2014. p. 73-4.
56. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med. 2012;366:1663-73.
57. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med. 2012;366:1674-85.
58. Tuttle RM. Integrating response to therapy in monitoring management. American Thyroid Association (ATA) Guidelines on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer – Highlights, Controversies and Consensus. Chicago; 2014
59. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014;384:319-28.
60. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015;372:621-30.
61. Wells SA Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25(6):567-610.

17 Doença Poliglandular Autoimune

Suemi Marui

SUMÁRIO

Introdução e definições

A síndrome poliglandular autoimune ou doença poliglandular autoimune (DPA) é caracterizada pela coexistência de pelo menos duas insuficiências de glândulas endócrinas causadas por mecanismos autoimunes[1]. Doenças de origem autoimune que acometem outros órgãos, como hepatite crônica ativa, vitiligo e alopecia, podem ocorrer no mesmo indivíduo.

A DPA resulta em parte da deficiência de mecanismos envolvidos na tolerância periférica. As doenças autoimunes aparecem em indivíduos geneticamente suscetíveis após estímulos oriundos de fatores ambientais. Consequentemente, esses indivíduos produzem respostas humorais específicas e mediadas por células contra constituintes dos próprios tecidos que podem envolver um ou mais órgãos. A DPA pode ser classificada de forma clássica em tipos I e II, de acordo com a idade de aparecimento, combinações das manifestações clínicas e modo de herança da doença. Alguns autores consideram ainda os tipos III e IV (Quadro 1).

Doença poliglandular autoimune tipo I (DPA-I) (OMIM 240300)

Definição

A DPA-I também é conhecida como APECED (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*), MEDAC (*multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis syndrome*), poliendocrinopatia autoimune juvenil ou ainda síndrome de Whitaker. Essa síndrome é caracterizada por infecção fúngica persistente (candidíase mucocutânea crônica), hipoparatireoidismo e insuficiência adrenal.

Dados epidemiológicos

O sexo feminino é discretamente mais acometido (0,8 a 2,4:1)[2]. A incidência estimada indica uma condição muito rara (1:25.000), sendo mais encontrada em populações com alto grau de consanguinidade e em pessoas de origem finlandesa e iraniana[3].

Etiologia e fisiopatologia

A DPA-I apresenta herança autossômica recessiva e é causada por defeitos encontrados exclusivamente no gene *AIRE* (*autoimmune regulator*). Este gene está localizado no cromossomo 21q22.3, possui 14 éxons e codifica uma proteína de 545 aminoácidos[4] (Figura 1). A proteína AIRE tem vários domínios que indicam se tratar de uma proteína reguladora de transcrição: uma região *homogeneously staining* (HSR), dois homeodomínios *plant zinc-fingers* (PHD1 e PHD2), domínio SAND (Sp100, AIRE, NucP41/75 e DEAF-1), quatro *motifs* de receptores nucleares LXXLL e uma região rica em prolina. Os genes-alvo que estão sob influência de AIRE precisam ainda ser identificados, assim como os genes que regulam a sua expressão.

Quadro 1. Classificação das doenças poliglandulares autoimunes (DPA)

		DPA II		
	DPA I	II	III	IV
Sinonímia	APECED	Síndrome de Carpenter		
Frequência	Rara	Mais frequente		
Idade de aparecimento	Infância	Adulto		
Herança	Autossômica recessiva	Poligênica		
Genética	AIRE	HLA		
Apresentação clínica mais comum	Candidíase mucocutânea, hipoparatireoidismo, insuficiência adrenal	Insuficiência adrenal, DM1A, tireoidite autoimune (síndrome de Schmidt)	DM1A, tireoidite autoimune (excluindo-se insuficiência adrenal)	Dois ou mais órgãos afetados que não se enquadram nos anteriores

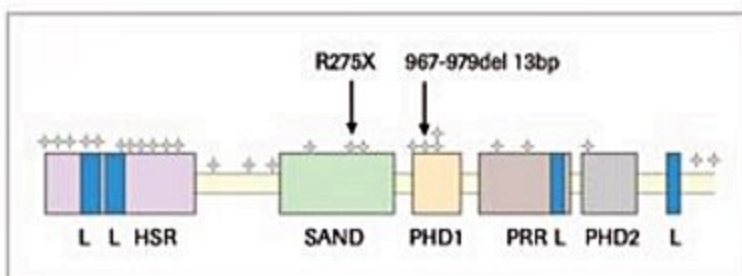



Figura 1. Desenho esquemático da proteína AIRE mostrando os domínios funcionais e a distribuição das mutações já descritas (estrela). HSR: região *homogeneously staining*; SAND: Sp100, AIRE, NucP41/75 e DEAF-1; PHD: homeodomínio *plant zinc finger*; PRR, região rica em prolina; L (cinza), *motifs* de receptores nucleares LXXLL.

Figura 2. AIRE e a seleção negativa no timo. Sob condições normais (parte superior), AIRE direciona a expressão de autoantígenos (AA) nas células epiteliais do timo (CET), resultando na seleção negativa das células T reativas a estes autoantígenos. Na APECED (parte inferior), com AIRE mutado, as células T escapam da seleção com proliferação e ataque autoimune contra o órgão-alvo que expressa o autoantígeno.

O domínio HSR está envolvido na homodimerização da proteína, o SAND na ligação ao DNA e o *motif* LXXLL na interação ao receptor nuclear[5]. O domínio SAND é característico de proteínas envolvidas na regulação da transcrição dependente de cromatina. Os domínios PHD estão envolvidos na ativação da transcrição, pois mutações nessa região resultam em diminuição significativa na transcrição[6].

A proteína AIRE é nuclear e é expressa principalmente nas células epiteliais do timo. Essa expressão nos timócitos demonstra a importância desse gene na indução da tolerância central, contribuindo para a prevenção de autoimunidade órgão-específica (Figura 2)[7]. Outros tecidos também expressam a proteína, como tecidos linfoides, baço e fígado fetal.

O papel da proteína AIRE na tolerância central surgiu após a geração de camundongos defeituosos para esta proteína[8]. Esses camundongos desenvolvem infiltrados de células T e autoanticorpos contra diversos órgãos endócrinos, causando uma doença semelhante à DPA-I em humanos. Normalmente, os antígenos proteicos, que pareciam estar restritos aos órgãos-alvo (os antígenos periféricos), são normalmente expressos nas células epiteliais do timo. As células T imaturas específicas para esses antígenos periféricos estão ausentes no timo. A proteína AIRE tem a função de estimular a expressão dos antígenos periféricos no timo. No camundongo *AIRE-knock-out*, esses antígenos periféricos não são expressos no timo. As células T específicas para esses antígenos periféricos escapam da destruição, amadurecem e entram na periferia, atacando os órgãos-alvo. Os anticorpos são produzidos após a destruição tecidual, como resultado da infiltração das células T nos órgãos-alvo[6]. Por isso a DPA-I pode ser o melhor exemplo de falência da seleção negativa no timo.

Inúmeras mutações na região codificadora foram identificadas em pacientes com DPA-I (Figura 1). Existem duas mutações mais frequentes, R275X e 967-979del 13bp, por estarem presentes em diferentes populações, sem haver indícios de efeito fundador. Ambas levam à formação de uma proteína truncada, portanto ineficaz.

A mutação R275X localizada no éxon 6 é a mais frequente na população finlandesa afetada (85%), mas também foi encontrada em populações americanas e europeias. A deleção de 16 pb no éxon 8 (967-979del 13bp) é a mais frequente na população anglo-americana afetada (71%). A DPA-I não está associada à predisposição ligada ao HLA classe II, como será abordado na DPA-II.

Quadro clínico

História clínica

Na maioria dos pacientes, a candidíase mucocutânea precede as outras doenças autoimunes, seguida pelo hipoparatireoidismo. As manifestações das três principais doenças ocorrem nos primeiros 20 anos de vida, principalmente na infância. A associação de outras doenças autoimunes normalmente não ocorre depois da quinta década de vida. O quadro clínico varia muito entre pacientes com o mesmo genótipo e também dentro da mesma família afetada. Por isso, não existe boa correlação entre genótipo e fenótipo.

Principais manifestações clínicas

Candidíase mucocutânea crônica (CMC)

É a manifestação mais comumente encontrada na DPA-I, ocorrendo geralmente na primeira infância. Acomete unhas, mucosas oral, vaginal e esofágica. Pode agravar-se na presença de febre ou diarreia. Dor retroesternal, que piora com a deglutição, pode indicar acometimento esofágico, sem manifestação na mucosa oral. Raramente causa complicações, como estreitamento esofágico, mas deve ser sempre pesquisada e tratada. Toda criança com CMC isolada deve ser seguida e avaliada para possível desenvolvimento de insuficiência glandular autoimune. Existe uma predisposição para o desenvolvimento de câncer de células escamosas da orofaringe nesses pacientes.

Hipoparatireoidismo crônico

Geralmente é a primeira manifestação endócrina a aparecer, logo após a CMC e antes da insuficiência adrenal. Ocorre na primeira infância (média de 7,5 anos), mas pode acometer desde o período neonatal até a quarta década de vida. No período neonatal, é importante diferenciar da síndrome de DiGeorge, causada por paratireoides ausentes, ectópicas ou hipoplásicas, com graus variados de hipoplasia do timo. O quadro clínico de hipocalcemia muitas vezes é desencadeado apenas após jejum ou baixa ingestão de cálcio. O paciente pode relatar parestesias ou cãibras por vários anos. A hipocalcemia é agravada na presença de hipomagnesemia.

Insuficiência adrenal (doença de Addison) (IA)

Normalmente é a terceira manifestação endócrina a ocorrer e está presente em até 100% dos casos. Ocorre também em crianças, com pico na puberdade (média de 13 anos). As manifestações clínicas são idênticas às descritas no capítulo 21 – Insuficiência Adrenal. O quadro de tontura, perda de peso, anorexia e fadiga é insidioso até o desenvolvimento de hipotensão, náusea e vômitos desencadeados por situação de estresse, como febre ou cirurgia, caracterizando crise adrenal.

Outras manifestações endócrinas autoimunes

- Hipogonadismo hipergonadotrófico: a DPA-I está associada ao hipogonadismo hipergonadotrófico autoimune em até 50% dos casos. A insuficiência gonadal pode apresentar-se como amenorreia secundária (antes dos 40 anos) ou mesmo primária (antes da puberdade), com atraso no desenvolvimento pôndero-estatural. Nos homens, o quadro é heterogêneo com azoospermia e atrofia testicular.
- Diabete melito insulinodependente: o risco de desenvolvimento de diabete insulinodependente (DM1A) é baixo, porque depende de marcadores genéticos de suscetibilidade e proteção como na população geral.
- Doença autoimune da tireoide: a presença de anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) e antitireoglobulina (anti-Tg) é alta, mas o hipotireoidismo desenvolve-se em apenas 13% dos casos de DPA-I. A apresentação é precoce, entre os 10 e 20 anos de idade e o quadro clínico é de hipotireoidismo. Os raros casos descritos de hipertireoidismo decorrem da fase tóxica da tireoidite autoimune. Não há descrição de doença de Graves.
- Hipopituitarismo: menos de 5% dos pacientes com DPA-I podem apresentar comprometimento de um ou mais hormônios hipofisários, como deficiência de GH e prolactina. O diagnóstico de hipofisite linfocítica é difícil e deve ser demonstrado por espessamento de haste e aumento da hipófise na ressonância magnética nuclear da região. A ausência de autoanticorpos hipofisários não exclui a doença. Menos de 1% dos pacientes pode apresentar diabete insípido.

Manifestações autoimunes do trato gastrointestinal

- Má absorção intestinal: pode ocorrer em 15 a 25% dos casos por diferentes causas: hipocalcemia, associação de doença celíaca, fibrose cística, infecções intestinais e linfangiectasia intestinal. É caracterizada por diarreia intermitente com esteatorreia alternando com períodos de obstipação. A hipocalcemia impede a secreção de colecistocininas pela mucosa duodenal, levando à falência na secreção de enzimas pancreáticas e, consequentemente, diarreia por insuficiência pancreática exócrina. O quadro diarreico também piora a hipocalcemia, por dificultar a absorção intestinal de cálcio e vitamina D.
- Hepatite crônica ativa autoimune: cerca de 10% dos pacientes podem desenvolver hepatite autoimune, que pode ser desde assintomática até a forma grave e letal, quando não tratada precocemente. O início da hepatite crônica ativa é de elevação das enzimas hepáticas, icterícia, hepatomegalia, com presença de fatores de autoimunidade (anticorpos microssomais expressos no fígado e nos rins – anti-LKM1) e ausência de marcadores virais[9].
- Anemia perniciosa e gastrite atrófica: ocorrem em até 15% dos pacientes com DPA-I.

Manifestações cutâneas

- Distrofia ectodérmica: em até 80% dos casos, há um defeito na formação do esmalte dentário, não causado por hipocalcemia, mas por provável etiologia autoimune. Pode acometer também as unhas. Não foram observados atrasos na maturação óssea, reabsorção ou hipoplasia de raiz dentária.

- Ceratoconjuntivite: pode acometer até 40% dos pacientes. Os pacientes apresentam inicialmente fotofobia, espasmos palpebrais e lacrimejamento intensos. Ao exame, a córnea é irregular, inicialmente elevada, confluente e acinzentada com opacidades. Pode haver desenvolvimento de vascularização superficial da córnea que leva a cegueira.
- Alopecia: cerca de 20% dos pacientes apresentam alopecia de diversos graus, acometendo pequenas regiões do couro cabeludo, sobrancelhas, cílios, pelos axilares e pubianos ou até sendo universal. Quando acomete pequenas regiões, pode ocorrer novo crescimento.
- Vitiligo: pode manifestar-se desde o nascimento até a segunda década de vida em 5% dos pacientes. A extensão também varia de pequenas regiões até distribuição universal.

Diagnóstico clínico e laboratorial

- O diagnóstico clínico clássico baseia-se na presença de pelo menos duas das doenças crônicas ou recorrentes: candidíase mucocutânea, hipoparatireoidismo e insuficiência adrenal. É necessário lembrar que o aparecimento das doenças pode levar muitos anos, mas o diagnóstico dessas enfermidades logo na primeira infância deve chamar atenção e ser investigado. A importância do diagnóstico clínico dependerá da investigação molecular do gene *AIRE* em parentes dos pacientes afetados, além da constante atenção para aparecimento de novas doenças autoimunes.
- Diagnóstico de candidíase mucocutânea: a apresentação clínica, com cultura positiva para *Candida albicans* ou excelente resposta após tratamento com antifúngico, fecha o diagnóstico. Pacientes com disfagia devem ser submetidos a endoscopia para diagnóstico, devido ao risco elevado de estreitamento esofágico pela infecção.
- Diagnóstico de hipoparatireoidismo: muitas vezes os pacientes com hipocalcemia são assintomáticos. Afastada a hipótese de insuficiência renal, a presença de hipocalcemia e hiperfosfatemia sugere hipoparatireoidismo. Nos casos leves, a hipocalcemia pode estar associada a nível normal de fósforo. A dosagem de paratormônio (PTH) confirma o diagnóstico, pois se apresenta inapropriadamente baixo ou normal para um estado de hipocalcemia. A presença de anticorpos contra canais de cálcio é indicativo controverso, uma vez que na população finlandesa os anticorpos não foram detectados.
- Diagnóstico de insuficiência adrenal primária: a presença de anticorpos antiadrenais parece preceder o desenvolvimento de insuficiência adrenal clínica em meses a anos. Os principais antígenos envolvidos nas reações de autoanticorpos antiadrenais são as enzimas p450 21-hidroxilase (p450c21), 17 alfa-hidroxilase (p450c17) e P450 *side-chain cleavage* (P450scc). A presença de anticorpos depende do tempo de evolução, chegando quase a 100% logo ao diagnóstico e caindo para 78% ao longo de oito anos. Existem controvérsias sobre as diferentes técnicas empregadas, mas há positividade para pelo menos uma das enzimas da esteroidogênese na DAP-I. O diagnóstico de insuficiência adrenal pode ser feito pela resposta subnormal de cortisol após o teste agudo com ACTH. A dosagem de atividade da renina plasmática elevada antecede a hiponatremia e hipercalemia observadas na insuficiência de mineralocorticoides.
- Diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico: nas mulheres, a presença de anticorpos antiadrenais aumenta o risco de desenvolvimento de insuficiência ovariana, juntamente com a insuficiência adrenal. O diagnóstico de hipogonadismo é feito pela diminuição dos esteroides sexuais (estradiol e testosterona) com elevação das gonadotrofinas, indicando insuficiência primária gonadal.
- Diagnóstico de DM1A: a maioria dos pacientes apresenta anticorpo anti-GAD (*glutamic acid decarboxylase*) positivo, indicando apenas um processo inflamatório não específico do pâncreas e não a certeza de desenvolvimento da doença.
- Diagnóstico de tireoidite autoimune: os pacientes que apresentam anticorpos anti-TPO e anti-Tg elevados devem ser acompanhados. O diagnóstico de hipotireoidismo é feito por elevação do TSH e diminuição dos níveis dos hormônios tireoidianos (T3 e T4). Raramente pode ocorrer na fase tóxica da tireoidite, quando há diminuição do TSH e elevação dos hormônios tireoidianos por curto período e posterior normalização ou evolução para hipotireodismo definitivo.
- Diagnóstico de anemia perniciosa: os pacientes que apresentam anticorpos contra células parietais e contra fator intrínseco apresentam chance maior de desenvolvimento de anemia e devem ser submetidos ao teste de absorção de B12 e monitorados.
- Diagnóstico de hepatite autoimune: há confirmação com a detecção de anticorpos LKM-1 e outros anticorpos hepáticos. Muitas vezes o diagnóstico é feito após biópsia, com a demonstração de infiltrado linfocítico.

Diagnóstico genético

A doença DPA-I tem herança autossômica recessiva e é causada por mutações no gene *AIRE*. Mais de cinquenta diferentes mutações foram descritas associadas à DPA-I. A pesquisa de mutações deve ser realizada no caso índice, após o diagnóstico clínico. Os irmãos devem ser pesquisados para antever o aparecimento das doenças, pois as manifestações clínicas são variáveis. Não há nenhuma comprovação de que casos isolados de hipoparatireoidismo primário ou de insuficiência adrenal primária devam ser investigados para mutações no gene *AIRE*. Portanto, é necessário reservar o estudo molecular para os pacientes e familiares após o diagnóstico clínico de DPA-I.

Tratamento

A manutenção de calcemia adequada durante o tratamento do hipoparatireoidismo na DPA-I é mais difícil. Cuidados devem ser tomados para se manter o nível de

cálcio sérico dentro do normal, com melhora dos sintomas. Por conta da perda intestinal de magnésio, alguns autores sugerem administrar cálcio e magnésio para melhor sucesso no tratamento[10]. O tratamento de escolha da hipocalcemia é a administração de calcitriol juntamente com cálcio (1 a 2 g/dia). Raramente os pacientes são resistentes ao calcitriol. Quando isso ocorre, a hipomagnesemia por má absorção intestinal deve ser investigada e corrigida.

Cuidados devem ser tomados com o círculo vicioso: hipocalcemia, diarreia e má absorção das medicações. Se a absorção está muito prejudicada, pode-se tentar a administração intravenosa de vitamina D3.

O tratamento da CMC deve ser feito com antifúngicos orais como o fluconazol. Reinfecção é comum após suspensão da droga ou redução da dose. O uso de cetoconazol pode precipitar a insuficiência adrenal, por ser capaz de bloquear a esteroidogênese adrenal, além de ser mais hepatotóxico. Fluconazol é menos associado a elevação das enzimas hepáticas e não inibe a esteroidogênese adrenal. Por causa do risco de câncer de mucosa oral, a infecção por *Candida albicans* deve sempre ser tratada. Avaliação dentária e higiene oral são mandatórias.

Embora a autodestruição tecidual seja predominante na DPA-I, o tratamento com imunossupressão só foi descrito em poucos casos para hepatite ativa e má absorção grave. A terapia envolve prednisona 1,5 a 2 mg/kg/dia até a diminuição dos níveis de ALT em 2 a 3 vezes o limite superior ao normal. Então se acrescenta azatioprina (2 mg/kg/dia) e diminui-se gradualmente a dose de prednisona. A azatioprina pode ser mantida por anos. Um único caso descrito recebeu ciclosporina-A (5 mg/kg/dia) via oral por três anos, com grande melhora dos sintomas abdominais, porém com manutenção dos anticorpos. A medicação teve que ser suspensa por elevação dos níveis de creatinina. A sintomatologia piorou e 6-mercaptopurina foi sugerida como droga alternativa.

Doença poliglandular autoimune tipo II (DPA-II) (OMIM 269200)

Definição

A DPA-II é por definição a coexistência de insuficiência adrenal primária autoimune (doença de Addison) com doença autoimune da tireoide (DAIT) e/ou diabete melito tipo 1A (DM1A). A insuficiência adrenal associada à DAIT é chamada de síndrome de Schmidt. A tríade de comprometimento adrenal, tireoide e DM1A constitui a síndrome de Carpenter (Quadro 1).

Alguns autores chamam de DPA tipo III a presença de DAIT e DM1A na ausência de insuficiência adrenal primária. Outros classificam como DPA tipo IV a existência de acometimento autoimune de pelo menos dois órgãos em que não há enquadramento nos tipos descritos anteriormente.

Dados epidemiológicos

Embora a DPA-II seja a síndrome poliglandular mais comum, mesmo assim é rara, acometendo 1,4 a 2 pessoas por 100 mil habitantes, sendo mais frequente no sexo feminino (3:1)[11]. Ao contrário da DPA-I, a DPA-II tem início na vida adulta, particularmente durante a terceira e quarta décadas.

Etiologia e fisiopatologia

A DPA-II é geneticamente complexa, não sendo encontrado um único gene responsável pela doença. Até o momento, poucos animais foram estudados como modelos de DPA-II experimentalmente induzida. Algumas linhagens de camundongos, após infecção por citomegalovírus, podem desenvolver uma forma DPA-II-*like*[12]. Observaram autoanticorpos circulantes contra o córtex adrenal, tireoide, estômago, ilhotas pancreáticas e ovários, além de infiltrado linfocitário em adrenais e ilhotas de Langerhans. Entretanto, esses animais não progridem para a manifestação completa da doença. Uma forma de DPA-II espontânea foi descrita em um cachorro da raça boxer com hipoparatireoidismo primário, insuficiência adrenal parcial com infiltrado linfocitário e atrofia da tireoide[13]. A falta de mais modelos animais que espontaneamente apresentem a DPA-II completa contribui para o pouco conhecimento da patogênese dessa doença em humanos.

O desenvolvimento de autoimunidade em diferentes órgãos pode ocorrer pela presença de epítopos comuns entre agentes ambientais e um antígeno comum presente em diversos tecidos endócrinos[14]. Parece também que os órgãos derivados da mesma linhagem celular expressam antígenos embrionários específicos, e que estes serviriam como alvo para as respostas autoimunes. De acordo com essa teoria, a DPA-II resultaria de autoimunidade tanto do mesoderma (córtex adrenal) como do endoderma (tireoide e pâncreas). Um defeito persistente na capacidade supressora de linfócitos T CD4+CD25+ foi descrito em oito pacientes com DPA-II, mas não foi encontrado em indivíduos sadios ou com apenas uma endocrinopatia[15]. Esses dados tentam esclarecer um pouco a desconhecida patogênese da DPA-II.

Frequentemente a DPA-II acomete muitas gerações da mesma família, aparentemente com padrão autossômico dominante e penetrância incompleta[16]. O HLA tem papel fundamental na determinação da resposta das células T aos antígenos e vários alelos HLA têm sido descritos associados a diversas doenças autoimunes mediadas por células T[17,18]. Na DPA-II, os dados são controversos e provavelmente existe um genótipo específico HLA-DR e HLA-DQ que confere alto risco para o desenvolvimento de insuficiência adrenal e DM1A: HLA-DR4-DQ8/HLA-DR3-DQ2[19]. Porém, existe importante variação populacional. Na insuficiência adrenal, há uma forte associação com o alelo mutado *MHC class I chain-related A* (MIC-A)[20]. Possivelmente existem outros lócus que contribuam

para o aparecimento da DPA-II, como o *cytotoxic T lymphocyte antigen 4* (CTLA-4).

Os estudos histopatológicos dos órgãos-alvo na DPA-II são iguais às formas autoimunes isoladas, com a presença de infiltrado linfocitário e formação de fibrose até o desenvolvimento de atrofia.

Quadro clínico

História e exame clínico

Aproximadamente 50% dos casos de DPA-II apresentam insuficiência adrenal como primeira manifestação, que deve estar presente em todos os casos de DPA-II. A associação mais frequente é insuficiência adrenal com DAIT, conhecida como síndrome de Schmidt (70%). DM1A está presente em cerca de 50% dos casos e poucos pacientes apresentam as três manifestações principais, caracterizando a síndrome de Carpenter (10%). Todo paciente com insuficiência adrenal primária autoimune deve ser pesquisado ativamente para diabete e tireoidopatia.

Principais manifestações clínicas (Quadro 2)

Insuficiência adrenal (doença de Addison)

Normalmente é a primeira manifestação endócrina a ocorrer e está presente por definição em 100% dos casos de DPA-II. Ocorre geralmente na fase adulta, com pico aos 30 anos, e raramente aparece na infância como na DPA-I.

Doença autoimune da tireoide (DAIT)

A tireoidite de Hashimoto (tireoidite linfocítica crônica) é a forma mais comum de doença autoimune tireoidiana na DPA-II (50%). A doença de Graves pode também ocorrer associada à insuficiência adrenal em até 21% dos casos. A incidência de DAIT isolada, particularmente a tireoidite de Hashimoto, aumentou consideravelmente nos últimos anos, com pico após os 50 anos de idade. Por isso, não há necessidade de investigar outras doenças autoimunes na presença de DAIT sem insuficiência adrenal. Cerca de 1% dos pacientes com DAIT isolada apresentam autoanticorpos adrenais, com envolvimento poliglandular raro. Por outro lado, pacientes e familiares com anemia perniciosa, vitiligo, alopecia, miastenia grave, lúpus e síndrome de Sjögren frequentemente apresentam DAIT[21].

DM1A

Aproximadamente 50% dos pacientes com insuficiência adrenal autoimune apresentam DM1A. Entretanto, cerca de 10% apresentam a associação de insuficiência adrenal, DM1A e tireoidite de Hashimoto. A apresentação clínica de DM1A não difere dos casos isolados.

Outras manifestações autoimunes endócrinas

O acometimento de outras glândulas endócrinas é muito mais raro em comparação com a DPA-I.

O hipogonadismo hipergonadotrófico está presente em cerca de 10% das mulheres com DPA-II. Todas as pacientes que apresentaram ooforite autoimune comprovada por biópsia apresentaram insuficiência adrenal, clínica ou subclínica[21].

O diabete insípido acomete menos de 1% dos casos de DPA-II, enquanto casos isolados de DPA-II foram descritos em associação com hipopituitarismo e hipoparatireoidismo autoimunes.

Outras manifestações clínicas autoimunes

Outras manifestações autoimunes podem existir, mas em frequência bem menor que na DPA-I, como vitiligo, alopecia, hepatite crônica, anemia perniciosa, colite ulcerativa, cirrose biliar primária, sarcoidose, miosite, entre outras.

Diagnóstico clínico e laboratorial

Os diagnósticos clínicos e laboratoriais de insuficiência adrenal, DM1A e DAIT não diferem das formas isoladas. A frequência de anticorpos contra os órgãos-alvo (adrenal, tireoide e pâncreas) é alta na DPA-II (Quadro 2). Porém, os anticorpos marcadores demonstram rápida queda com o decorrer da doença, diminuindo a positividade ao longo dos anos pela evolução para atrofia glandular. Diferentemente de DPA-I, vitiligo e alopecia na DPA-II não estão associados a qualquer anticorpo específico.

Na DAIT, os pacientes podem apresentar doença de Graves, com presença de anticorpos contra o receptor de TSH (TRab). Entretanto, a DAIT mais frequentemente associada é a tireoidite de Hashimoto.

Pela história natural da DPA-II, é relevante que na presença de insuficiência adrenal autoimune e/ou DM1A os autoanticorpos de outros órgãos-alvo sejam dosados, permitindo assim identificar os pacientes de risco (Tabela 1). O diagnóstico precoce será benéfico para o pronto tratamento, antes de a doença se manifestar completamente.

Quadro 2. Autoanticorpos na doença poliglandular autoimune

	Autoanticorpos
Doença autoimune da tireoide ▪ Tireoidite de Hashimoto ▪ Doença de Graves	Antitireoperoxidase, antitireoglobulina Antirreceptor de TSH (TRAb)
Insuficiência adrenal	Anti-21-hidroxilase (p450c21), 17 α-hidroxilase (p450c17) e *P450 side-chain cleavage* (P450scc)
Diabete melito tipo 1A	Anti-GAD (*glutamic acid decarboxylase*), anticorpo anti-insulina, anticorpo anti-ilhota
Hipogonadismo hipergonadotrófico	Antiovário

Tabela 1. Frequência de autoanticorpos em doença autoimune isolada

Manifestação clínica inicial	Autoanticorpos contra	Frequência (%)	Risco de aparecimento da doença
DAIT	Adrenal	0,5-1	~30%
DM1A	Adrenal	0,5-1,6	~30%
Insuficiência adrenal	GAD, IA2, insulina	6-20	~5%
Insuficiência adrenal	Tireoide	40-48	~50%
Alopecia, vitiligo	Adrenal, tireoide e pâncreas	0,5-1	10%

DAIT, doença autoimune da tireoide; DM1A, diabete insulinodependente autoimune.
Fonte: adaptado de Betterle et al.[22]

Infertilidade ou irregularidade menstrual podem ser resultados de mau controle glicêmico em pacientes com DM1A. Entretanto, deve-se suspeitar de insuficiência gonadal autoimune, principalmente em pacientes com presença de anticorpos antiadrenal. Deve-se determinar LH, FSH, estrógeno ou testosterona e se possível o anticorpo antiovário para auxiliar no diagnóstico.

As significativas morbidade e mortalidade de DM1A associadas às outras endocrinopatias, principalmente insuficiência adrenal, devem chamar a atenção para o diagnóstico de DPA. Como os sintomas são insidiosos, idealmente todos os pacientes com DM1A devem ser rastreados para a presença de anticorpos antiadrenal e tireoide ao diagnóstico e anualmente.

Os familiares menores de 20 anos do paciente com DM1A devem ser avaliados para anticorpos anti-GAD, por causa do maior risco em desenvolver autoimunidade pancreática e o risco de conversão de negativo para positivo cai com o passar da idade. Familiares de paciente com diagnóstico de DPA-II devem ser rastreados com dosagens de anticorpos contra os diversos órgãos e anualmente com as dosagens hormonais.

Diagnóstico por imagem

- Insuficiência adrenal: as adrenais aparecem bastante diminuídas ou não são vistas, o que consiste com atrofia das glândulas.
- DAIT: a ultrassonografia da tireoide mostra padrão focal ou multifocal de hipoecogenicidade, com aumento ou diminuição da glândula.
- DM1A: não existe nenhuma imagem que discrimine as alterações do pâncreas, identificando insulite.

Diagnóstico genético

Como a DPA-II é poligênica, existe grande variabilidade na suscetibilidade, não favorecendo o estudo genético para o diagnóstico. No momento, só há indicação de estudar o haplótipo específico HLA no caso índice e familiares em protocolos de estudos, quando a história familiar é extremamente informativa e na tentativa de buscar informações de genes candidatos.

Tratamento

A reposição com hormônio tireoidiano deve ser feita com cuidado, pois pode precipitar uma insuficiência adrenal não diagnosticada pela ação da tiroxina em aumentar o metabolismo hepático dos corticosteroides. Assim, orienta-se a reposição com glicocorticoide antes da reposição com levotiroxina.

A diminuição da necessidade de insulina pode ser um sinal indireto de insuficiência adrenal em pacientes com DM1A. Portanto, antes de iniciar a terapia com levotiroxina ou modificar a dosagem de insulina, é prudente investigar uma possível coexistência de insuficiência adrenal[21].

Considerações finais

A apresentação clínica evidente de uma doença autoimune endocrinológica obrigatoriamente levanta a suspeita de outras insuficiências associadas, pois as formas latentes são frequentes. O rastreamento através de dosagens de anticorpos facilita a identificação de paciente em risco potencial para DPA, contribuindo para menor morbidade e até mortalidade.

O maior conhecimento da suscetibilidade genética, mecanismos de tolerância imune e das reações autoimunes certamente levará ao melhor diagnóstico e prevenção da doença, com tratamentos eficazes dos pacientes e familiares afetados com DPA.

Tópicos relevantes:

- A doença poliglandular autoimune apresenta dois tipos principais: tipo 1 e tipo 2.
- A doença poliglandular tipo 1 é caracterizada por candidíase mucocutânea crônica, associada a hipoparatireoidismo e insuficiência adrenal. É causada por mutação no gene *AIRE* e ocorre principalmente na infância.
- A doença poliglandular tipo 2 é caracterizada por insuficiência adrenal associada a doença autoimune da tireoide e diabete melito tipo 1A, tem origem poligênica e afeta mais adultos.
- Todo paciente com diagnóstico de uma doença autoimune acometendo algum órgão endócrino tem potencial genético para o desenvolvimento de outras doenças

autoimunes. O médico deve estar atento para caracterizar e reconhecer as formas latentes das doenças autoimunes que acometem órgãos endócrinos.

Referências bibliográficas

1. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(7):2983-92.
2. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(4):1049-55.
3. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. N Engl J Med. 1990;322(26):1829-36.
4. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. Nat Genet. 1997;17(4):393-8.
5. Halonen M, Kangas H, Ruppell T, Ilmarinen T, Ollila J, Kolmer M, Vihinen M, et al. APECED-causing mutations in AIRE reveal the functional domains of the protein. Hum Mutat. 2004; 23(3):245-57.
6. Peterson P, Pitkanen J, Sillanpaa N, Krohn K. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): a model disease to study molecular aspects of endocrine autoimmunity. Clin Exp Immunol. 2004;135(3):348-57.
7. Notarangelo LD, Mazza C, Forino C, Mazzolari E, Buzi F. AIRE and immunological tolerance: insights from the study of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis and ectodermal dystrophy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004;4(6):491-6.
8. Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, Halonen M, Moro A, Kampe O, et al. Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response. Hum Mol Genet. 2002;11(4):397-409.
9. Michele TM, Fleckenstein J, Sgrignoli AR, Thuluvath PJ. Chronic active hepatitis in the type I polyglandular autoimmune syndrome. Postgrad Med J. 1994;70(820):128-31.
10. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2843-50.
11. Eisenbarthand GS, Gottlieb PA. The immunoendocrinopathy syndromes. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams Textbookf of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1763-76.
12. Bartholomaeus WN, O'Donoghue H, Foti D, Lawson CM, Shellam GR, Reed WD. Multiple autoantibodies following cytomegalovirus infection: virus distribution and specificity of autoantibodies. Immunology. 1988;64(3):397-405.
13. Kooistra HS, Rijnberk A, van den Ingh TS. Polyglandular deficiency syndrome in a boxer dog: thyroid hormone and glucocorticoid deficiency. Vet Q. 1995;17(2):59-63.
14. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. N Engl J Med. 2001;344(9):655-64.
15. Kriegel MA, Lohmann T, Gabler C, Blank N, Kalden JR, Lorenz HM. Defective suppressor function of human CD4+ CD25+ regulatory T cells in autoimmune polyglandular syndrome type II. J Exp Med. 2004;199(9):1285-91.
16. Eisenbarth GS, Wilson PW, Ward F, Buckley C, Lebovita H. The polyglandular failure syndrome: disease inheritance, HLA type, and immune function. Ann Intern Med. 1979;91(4):528-33.
17. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. N Engl J Med. 2000;343(11):782-6.
18. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. N Engl J Med. 2000;343(10):702-9.
19. Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002;31(2):353-68, vi-vii.
20. Gambelunghe G, Falorni A, Ghaderi M, Laureti S, Tortoioli C, Santeusanio F, et al. Microsatellite polymorphism of the MHC class I chain-related (MIC-A and MIC-B) genes marks the risk for autoimmune Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(1):3701-7.
21. Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002;31(2):339-52.
22. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clin Exp Immunol. 2004;137(2):225-33.

18 Doenças Proliferativas do Córtex da Glândula Suprarrenal

Madson Queiroz de Almeida
Maria Candida B. Villares Fragoso

SUMÁRIO

Introdução

As doenças proliferativas do córtex da glândula suprarrenal incluem as neoplasias benignas e malignas (adenomas e carcinomas) que, por sua vez, incluem o hiperaldosteronismo primário, as hiperplasias primárias da suprarrenal (micro e macronodulares) e os carcinomas. Dependendo da apresentação clínica, os tumores do córtex da suprarrenal podem ser classificados em não funcionantes ou funcionantes (se produtores de cortisol, androgênios e/ou aldosterona). A produção hormonal pode ser clinicamente evidente, quando produz um fenótipo de síndrome de Cushing ou virilização, ou ser subclínica, diagnosticada em indivíduos com hipersecreção hormonal bioquímica e sem fenótipo evidente. Os tumores do córtex da suprarrenal podem também ser classificados como incidentalomas, quando descobertos inadvertidamente durante investigação diagnóstica por condições outras não relacionadas às patologias suprarrenais.

Adenomas e carcinomas do córtex da suprarrenal

A prevalência média dos tumores o córtex da suprarrenal varia de 1 a 8,7% (média de 2,3%) em estudos de autópsia[1]. A maior parte destes tumores consiste em adenomas não funcionantes, com uma frequência correlacionando-se com a idade, aproximadamente 7% acima dos 70 anos[2,3]. Já o carcinoma do córtex da suprarrenal corresponde a 0,05 a 2% de todos os cânceres, com uma incidência de 2 casos/milhão de pessoas/ano em adultos[4]. O carcinoma do córtex da suprarrenal apresenta uma distribuição bimodal, com o primeiro pico ocorrendo antes dos 5 anos e o segundo na 4ª e 5ª décadas de vida[5]. A incidência dos tumores do córtex da suprarrenal pediátricos é baixa, sendo estimada em 0,3 a 0,38 casos/milhão de pessoas/ano em crianças com menos de 15 anos. Contudo, nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, a incidência dos tumores pediátricos é cerca de 10 a 15 vezes mais elevada em relação à incidência mundial[6], em virtude de uma mutação germinativa específica do gene *TP53* caracterizando um efeito fundador.

Manifestações clínicas

Pacientes com tumores funcionantes do córtex da suprarrenal apresentam manifestações decorrentes da secreção excessiva de cortisol, aldosterona, androgênios e seus precursores ou, mais raramente, estrogênios. As síndromes clínicas mais frequentemente diagnosticadas são hi-

peraldosteronismo e síndrome de Cushing. O hipercortisolismo subclínico pode ser definido como uma condição caracterizada pela presença de alterações do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal associadas à hipersecreção leve de cortisol na ausência de sinais e sintomas clássicos da síndrome de Cushing. O hipercortisolismo subclínico pode ser identificado em até 30% dos pacientes com tumores clinicamente não funcionantes. Diversos estudos observacionais sugerem que o hipercortisolismo subclínico está associado principalmente a graus varáveis da síndrome metabólica (obesidade visceral, diabete melito, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia) e osteoporose[3,7,8].

Ao diagnóstico, virilização isolada é a síndrome clínica mais comum em crianças com tumores corticais de suprarrenal, principalmente em menores de 4 anos de idade. A síndrome de Cushing ocorre frequentemente em associação com virilização[6,9]. Em adultos, os tumores são classicamente diagnosticados em duas circunstâncias: em pacientes sintomáticos por causa de uma síndrome clínica decorrente do excesso de esteroides (síndrome de Cushing, síndrome de Conn ou hiperandrogenismo em mulheres), ou com sintomas associados ao efeito de massa tumoral; ou mais frequentemente são diagnosticados como incidentalomas[10,11]. Nos casos de carcinomas, a maioria dos pacientes se apresenta com sinais e sintomas de excesso hormonal (50 a 60% dos casos), sendo a síndrome de Cushing, acompanhada ou não de virilização, a apresentação clínica mais comum[12].

Patogênese

Um dos mecanismos mais estudados na tumorigênese das lesões do córtex da suprarrenal é a hiperexpressão do fator de crescimento semelhante à insulina tipo II (IGF2). O IGF2 é um potente estimulador do crescimento *in vitro* de linhagens celulares de carcinoma do córtex da suprarrenal[13]. O gene *IGF2* está localizado no cromossomo 11p15 e codifica um fator de crescimento que se expressa unicamente por meio do alelo paterno herdado, enquanto o alelo materno sofre *imprinting*. Alterações genéticas ou epigenéticas na região 11p15 podem alterar a expressão dos genes *CDKN1C*, *IGF2* e *H19* (estruturalmente organizados em um *cluster*), aumentando a expressão do IGF2 e inativando os genes *CDKN1C* e *H19* (regulador negativo do ciclo celular e repressor transcricional do IGF2, respectivamente), como acontece nos pacientes com a síndrome de Beckwith-Wiedemann[14]. Essa síndrome é caracterizada por crescimento aumentado, visceromegalia, macroglossia, hipoglicemia neonatal, anormalidade nos ouvidos e da parede abdominal. As crianças com essa síndrome têm um risco aumentado de neoplasias, como hepatoblastoma, rabdomiossarcoma e carcinoma de córtex da suprarrenal[15]. Estudos envolvendo o perfil de expressão gênica (*microarray*) dos tumores do córtex da suprarrenal demonstraram que o *IGF2* representa o transcrito mais hiperexpresso em carcinomas diagnosticados em adultos quando comparados aos adenomas[16-21]. Esses achados foram confirmados na nossa casuística, com o aumento da expressão do *IGF2* nos carcinomas do córtex da suprarrenal de adultos em relação aos adenomas. No grupo pediátrico, a hiperexpressão do *IGF2* foi identificada em ambos os tumores clinicamente benignos e malignos[22]. Embora estudos de *microarray* tenham estabelecido a hiperexpressão do *IGF2* como um marcador para o diagnóstico de carcinomas corticais de suprarrenal, não foi possível determinar uma assinatura genética dos carcinomas metastáticos nos estudos iniciais[16-21].

Um estudo de análise de perfil de expressão gênica com 94 carcinomas corticais de suprarrenal em adultos demonstrou que os genes *DGL7* e *PINK1*, envolvidos na regulação do ciclo celular, foram diferencialmente expressos entre tumores recorrentes e não recorrentes[23]. A hiperexpressão do *DGL7* em células-tronco de ratos inibiu a diferenciação e estimulou o crescimento celular[24]. Além disso, o cálculo da diferença da expressão dos genes *BUB1B* e *PINK1* foi um preditor significativo de redução da sobrevida global dos pacientes[23]. A importância prognóstica da expressão combinada dos genes *BUB1B* e *PINK1* foi posteriormente validada nos tumores corticais de suprarrenal de pacientes adultos da nossa coorte[25].

O carcinoma cortical de suprarrenal representa a manifestação menos comum (3 a 10%) dos pacientes com síndrome de Li-Fraumeni, caracterizada pelo desenvolvimento precoce de vários tipos de tumores, como neoplasias de mama, sarcomas cerebrais e hematológicos[26]. Em 70% dos casos dessa síndrome, é possível identificar uma mutação germinativa no gene *TP53* herdada de forma autossômica dominante. A mutação germinativa p.R337H, descrita inicialmente na região Sul do Brasil, foi encontrada em 78% das crianças e 13% dos adultos com carcinoma cortical esporádico na nossa casuística. Após o diagnóstico da mutação germinativa do *TP53*, os pacientes acompanhados na nossa Instituição são então rastreados anualmente com ultrassonografia (USG) de tireoide, mamografia em mulheres adultas, USG abdominal e pélvica. A forma ideal de rastreamento, bem como o risco-benefício da exposição anual a exames com maior radiação como tomografias, ainda não foram estabelecidos.

As mutações somáticas do gene *TP53* foram observadas em carcinomas corticais de suprarrenal esporádicos, mas representam um evento tardio do processo da perda da diferenciação celular[27]. Nos tumores esporádicos, as mutações somáticas do p53 foram identificadas em 25 a 35% dos carcinomas. De forma interessante, essas mutações foram associadas com tumores maiores e com doença mais avançada. A presença da mutação somática do p53 foi associada a uma significativa redução da sobrevida global em adultos com carcinoma[28].

Investigação diagnóstica

A realização de testes de funcionalidade hormonal em pacientes diagnosticados com massas em topografia da glândula suprarrenal é mandatória, pois pode confirmar a origem cortical do tumor de suprarrenal, bem como sugerir malignidade de acordo com o perfil de secreção hormonal

e também ser útil para o preparo pré-operatório e o seguimento clínico[29] (Quadro 1). A investigação da produção autônoma de glicocorticoide, que pode levar a atrofia cortical da glândula contralateral em virtude da supressão hipofisária do ACTH pelo hipercortisolismo, é fundamental e mandatória, pois, se ignorada previamente à cirurgia, pode desencadear uma crise de insuficiência suprarrenal no pós-operatório imediato. Adicionalmente, é muito importante a exclusão de feocromocitoma, visto que uma crise hipertensiva letal pode ser desencadeada durante a indução anestésica ou manipulação cirúrgica do tumor[10].

Os exames de imagem podem auxiliar na diferenciação entre adenomas e carcinomas na maioria dos casos de tumores corticais de suprarrenal (Quadro 2). A maioria dos adenomas tem tamanho menor que 5 cm e tumores maiores que 8 cm são altamente sugestivos de carcinomas[30]. Nenhum exame de imagem pode distinguir com certeza a natureza maligna ou benigna do tumor, no entanto, vários estudos sugerem que a densidade da lesão menor que 10 UH (unidades de Hounsfield) na tomografia computadorizada (TC) é um achado altamente sugestivo de benignidade[31]. Cerca de 30% dos adenomas têm uma densidade maior que 10UI em razão de um menor teor de gordura e, nesse caso, a análise do clareamento do contraste da lesão na imagem após 10 a 15 minutos da injeção de contraste endovenoso é considerada um dado adicional, já que a queda do sinal nos adenomas é mais rápida. Uma redução superior a 40% após 10 a 15 minutos é indicativa de adenoma com uma sensibilidade e especificidade superior a 90%[32] (Figura 1). Outros achados que sugerem benignidade são: tumor bem delimitado, com separação clara entre as estruturas adjacentes e uma estrutura homogênea. As lesões malignas costumam ser heterogêneas, com evidência de necrose ou hemorragia e margens irregulares[33,34].

Quadro 1. Investigação laboratorial de funcionalidade em tumores corticais de suprarrenal

Produção hormonal	Testes
Glicocorticoide	- Teste de supressão com 1 mg de dexametasona - Dosagem de cortisol em urina coletada em 24 horas - Cortisol sérico basal - ACTH sérico basal
Mineralocorticoide	- Potássio sérico - Aldosterona/Renina em pacientes hipertensos
Esteroides sexuais	- DHEAS - 17OH-progesterona - Androstenediona - Testosterona - 17-beta-estradiol (apenas em homens e em mulheres menopausadas)
Feocromocitoma	- Metanefrinas urinárias ou plasmáticas

Quadro 2. Diagnóstico diferencial das massas da suprarrenal por exames de imagem

Adenoma Lesões frequentemente menores que 4 cm, homogêneas e bem definidas TC: densidade < 10 UH na TC sem contraste; redução de 40 a 50% ou densidade < 35 UH após 10-15 min da injeção de contraste; calcificações e hemorragia raros RM: isossinal em T2 e perda de sinal > 30% na RM fora de fase
Carcinoma Lesões geralmente maiores que 6 cm, heterogêneas e irregulares TC: densidade > 10 UH na TC sem contraste; redução inferior a 40-50% ou densidade > 35 UH após 10-15 min da injeção de contraste; calcificações e hemorragia RM: hipersinal em T2 e perda de sinal < 30% na RM fora de fase
Metástase Lesões heterogêneas, frequentemente bilaterais e com intensa captação de contraste TC e RM: semelhantes ao carcinoma
Feocromocitoma Lesões heterogêneas, densas e com intensa captação de contraste RM: hipersinal e brilho intenso em T2; ausência de perda de sinal fora de fase
Mielolipoma Lesões com importante conteúdo lipídico e com densidade muito baixa na TC RM: sinal semelhante ao tecido gorduroso subcutâneo e retroperitoneal
UH: unidades Hounsfield; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética.

A TC e a ressonância magnética (RM) são igualmente eficazes para diagnóstico diferencial de lesões de suprarrenal[33,34]. No caso da RM, o carcinoma cortical de suprarrenal globalmente apresenta um aumento do sinal nas ponderações T2. A avaliação da perda de sinal da lesão na ponderação em T1 fora de fase (*chemical shifting*) segue a mesma lógica da velocidade de clareamento do contraste na TC. Os adenomas apresentam uma perda de sinal superior a 50% em virtude do seu alto teor lipídico. A ressonância também é útil para o planejamento cirúrgico porque permite melhor avaliação dos órgãos adjacentes e da presença de invasão da veia cava inferior[35].

O PET-FDG, quando usado junto com a TC, tem um importante valor em pacientes com suspeita de carcinoma. Uma alta captação de glicose marcada (SUVmax > 6) demonstra um aumento do metabolismo de glicose na lesão e sugere malignidade. No entanto, esse exame tem fundamental importância no seguimento de pacientes com carcinoma cortical e alto risco de recidiva, como um método complementar a TC ou RM[36].

Avaliação histopatológica

Em virtude da grande diferença entre o prognóstico e o tratamento, a distinção entre lesões benignas e malig-

A B C D

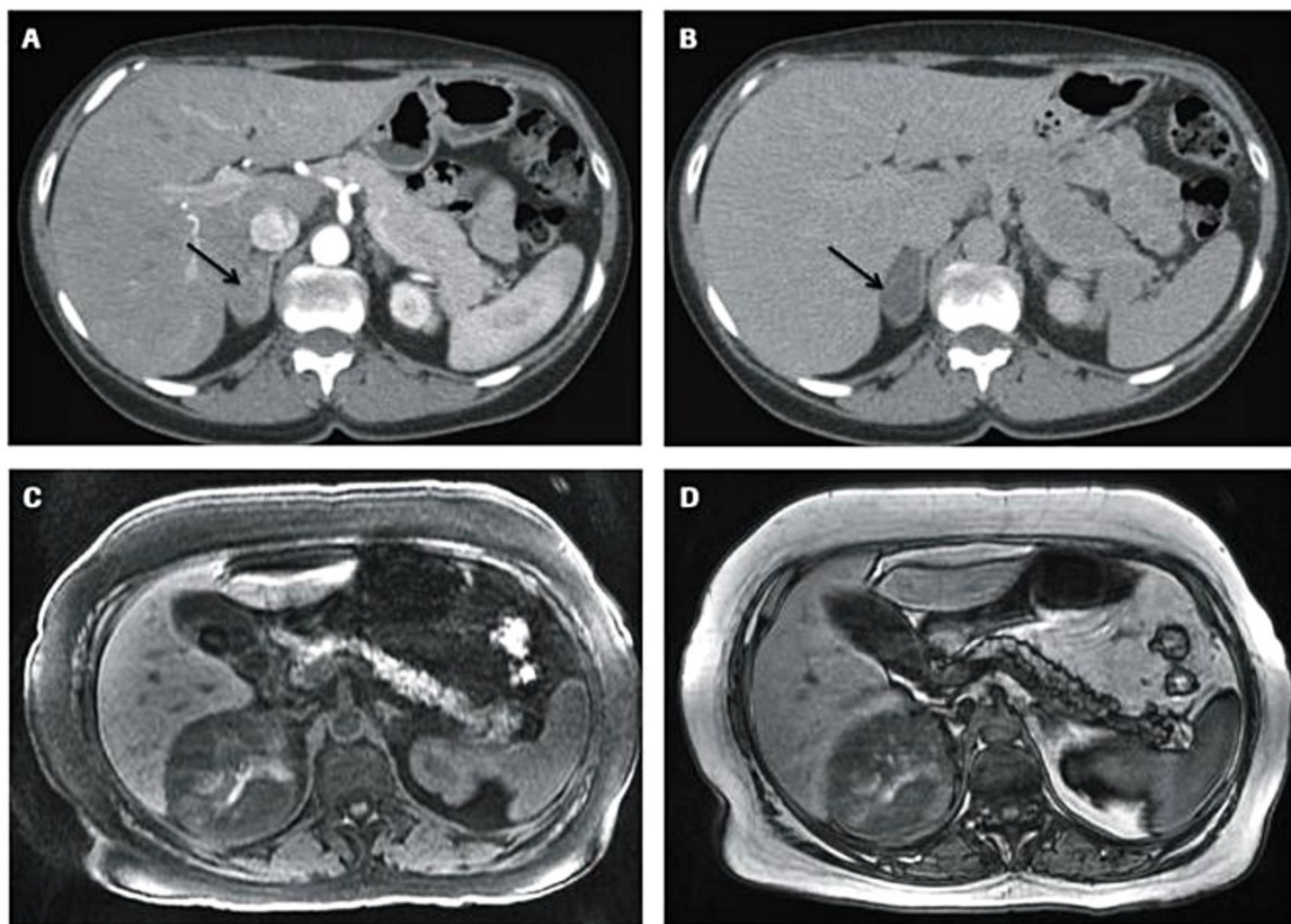



Figura 1. (A) Tumor do córtex da suprarrenal apresentando queda importante da densidade após 15 min da injeção de contraste (A e B). Este achado (*wash-out*) tem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de adenoma. (B) Massa da suprarrenal volumosa e heterogênea mostrando ausência de queda do sinal em T1 na sequência ponderada fora de fase (*chemical shifting*), o que sugere uma lesão com pouco conteúdo de gordura e mais característica de carcinoma do córtex da suprarrenal (C e D).

nas do córtex da suprarrenal é extremamente importante. O diagnóstico patológico dos tumores do córtex da suprarrenal deve ser realizado por um patologista experiente. A diferenciação entre lesões benignas e malignas é baseada em achados macroscópicos (peso do tumor, hemorragia e integridade da cápsula tumoral) e critérios diagnósticos microscópicos como os escores de Weiss[37,38].

O escore de Weiss compreende 9 parâmetros histopatológicos relacionados com neoplasias metastáticas ou com recorrência local: três relacionados à estrutura do tumor (presença de necrose, arquitetura difusa, porcentagem de células claras), três relacionados à estrutura celular (mitoses atípicas, número de mitoses e atipia nuclear) e três relacionados à invasão (invasão de cápsula, invasão vascular e invasão sinusoidal (Tabela 1). Atipia nuclear, mitoses frequentes e atípicas (> 5 em 50 campos de alta resolução), invasão vascular e de cápsula e necrose constituem os critérios mais preditivos de malignidade. De acordo com esse sistema, um tumor é classificado como carcinoma quando apresenta pelo menos 3 dos 9 critérios[37].

A quantificação do percentual de positividade nuclear para o marcador ki67 (um marcador de proliferação celular) por imuno-histoquímica é de extrema importância na estratificação de risco dos pacientes com carcinoma do córtex da suprarrenal (Figura 2). O Ki67 representa o marcador mais importante de prognóstico para definir carcinomas de alto risco[39,40].

Um aspecto interessante é que tumores corticais de suprarrenal em crianças se comportam de forma diferente quando comparados a tumores histologicamente similares em indivíduos adultos. Diferentemente dos adultos, os tumores pediátricos com prognóstico desfavorável baseado somente em critérios histopatológicos apresentam evolução clínica favorável sem recorrência[41,42].

Estadiamento

Atualmente, é utilizado o estadiamento proposto pela Rede Europeia para o Estudo dos Tumores da Suprarrenal (ENSAT) (Quadro 3). Nessa nova classificação, o estádio III é definido por infiltração local do tumor ou presença de trombo na veia cava/renal, ou ainda linfonodos positivos, enquanto o estádio IV é definido apenas pela presença de metástases a distância. Esse sistema represen-

Tabela 1. Critérios histopatológicos de Weiss

	Critérios de Weiss	
	Ausente	**Presente**
Grau nuclear	1 e 2	3 e 4
Mitoses	$\leq$ 5 por 50 campos 400x	$\geq$ 6 por 50 campos 400x
Mitoses atípicas	Ausente	Presente
Células claras	$>$ 25%	$\leq$ 25%
Arquitetura difusa	$\leq$ 33%	$>$ 33%
Necrose confluente	Ausente	Presente
Invasão venosa	Ausente	Presente
Invasão sinusoidal	Ausente	Presente
Invasão vascular	Ausente	Presente

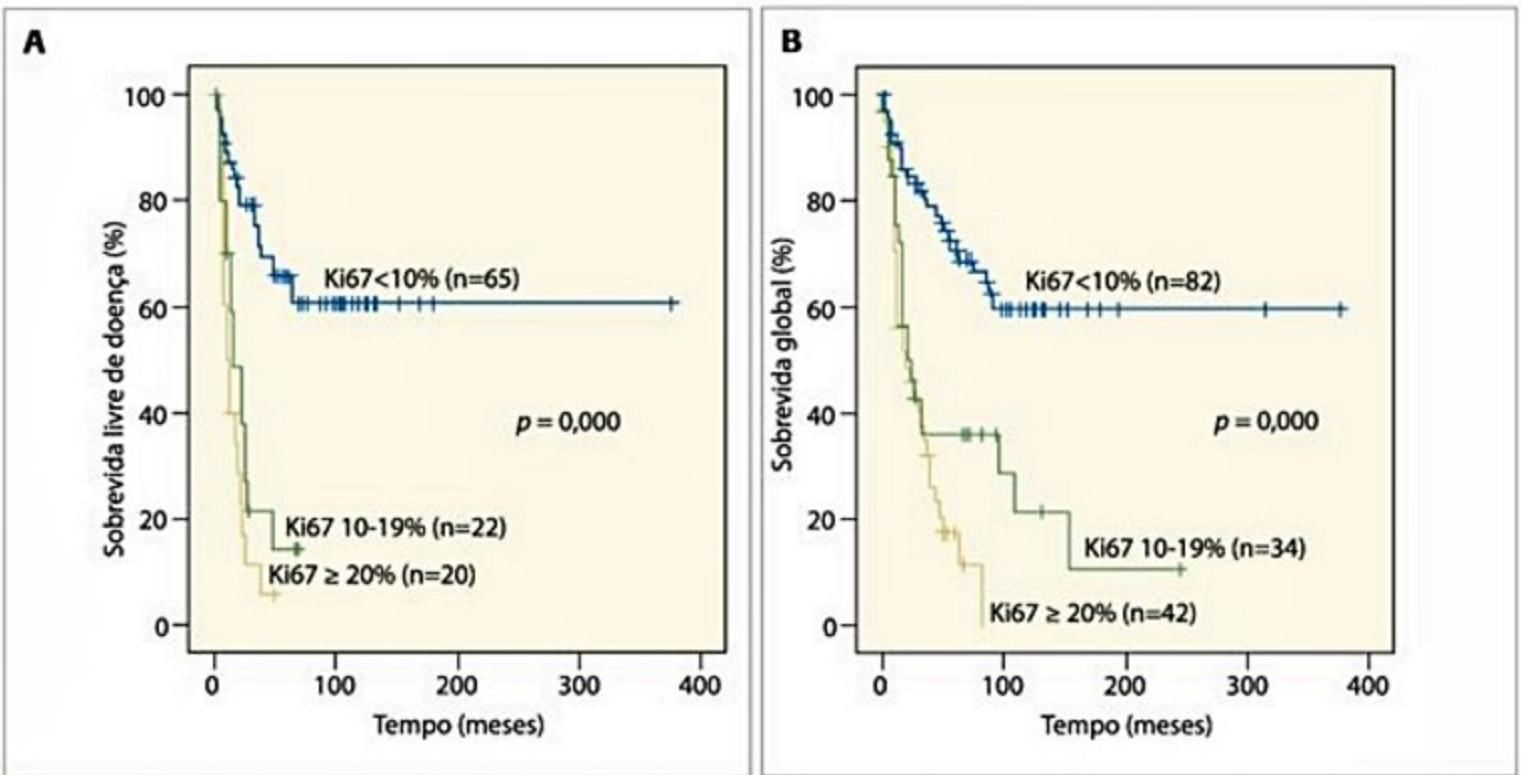



Figura 2. Sobrevida livre de doença (A) e sobrevida global (B) em adultos com carcinoma do córtex da suprarrenal de acordo com a imuno-histoquímica para o Ki67.

ta importante ferramenta para definir a evolução nos pacientes com carcinoma cortical de suprarrenal[30].

O prognóstico do carcinoma do córtex da suprarrenal avançado é limitado, o que indica a necessidade de novas alternativas terapêuticas[43]. O estadiamento é o mais importante fator prognóstico: sobrevida de 82% no estádio I, 61% no estádio II, 50% no estádio III e 13% no estádio IV[44]. Tumores volumosos (diâmetro $>$ 12 cm) estão associados com sobrevida inferior após a ressecção completa. Adicionalmente, um alto índice mitótico, necrose tumoral, figuras mitóticas atípicas e alta positividade para o Ki67 ($\geq$ 10%) têm sido associados com prognóstico desfavorável em adultos[45,46]. Em pacientes pediátricos com doença localizada, idade entre 0 e 3 anos, virilização isolada, estádio I, ausência de disseminação tumoral durante a cirurgia e peso tumoral $<$ 200 g foram associados a uma maior probabilidade de sobrevida livre de doença[47].

Tratamento

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para o carcinoma do córtex da suprarrenal, sendo a única opção de tratamento curativo[48]. Em pacientes com carcinomas em estádios I e II, o tumor pode ser ressecado por cirurgia videolaparoscópica ou aberta, a depender do tamanho do tumor e da experiência do cirurgião[49]. Recomenda-se que a cirurgia seja realizada por um cirurgião experiente. A evolução desses tumores depende do volume de cirurgias em suprarrenal realizadas por ano pelo serviço[50].

Quadro 3. Estadiamento proposto pela Rede Europeia para o Estudo dos Tumores da Suprarrenal (Ensat)

Estádio	Ensat
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-2, N1, M0 T3-4, N0-1, M0
IV	T1-4, N0-1, M1

T1: tamanho do tumor ≤ 5 cm; T2: tamanho do tumor > 5 cm; T3: invasão do tecido adjacente pelo tumor; T4: invasão de órgãos adjacentes e/ou trombo em veia cava inferior; N0: linfonodos não acometidos; N1: linfonodos acometidos; M0: sem metástases a distância; M1: metástases a distância.

A maioria dos dados existentes mostra uma alta taxa de recorrência do tumor mesmo após a ressecção completa, mostrando a necessidade de um tratamento adjuvante (Figura 3). A melhor evidência para o tratamento adjuvante vem de um estudo retrospectivo realizado por Terzolo et al.[51]. Nesse estudo, o risco de recorrência foi menor no grupo que fez uso de mitotano (o, p'-DDD), uma isoforma do inseticida diclorodifeniltricloroetano (DDT) e a única droga aprovada para o tratamento do carcinoma do córtex da suprarrenal. Ela é utilizada para bloqueio hormonal de neoplasias funcionantes avançadas e também tem atividade adrenolítica direta[52]. Além disso, pode-se considerar o uso da radioterapia em pacientes com alta probabilidade de recidiva locorregional

Estádio I/II
Estádio III potencialmente ressecável
Tratamento cirúrgico
Ressecção completa
Ressecção R_I/R_{II}
Ki67 < 10%
Ki67 ≥ 10%
Rico baixo/ intermediário
Alto risco
Mitotane adjuvante
Mitotane adjuvante + RT de sítio tumoral
Seguimento a cada 3 meses com imagens/exames hormonais
Carcinoma avançado
Sem tratamento sistêmico prévio
Falência ao mitotane
- Progressão rápida no pré-operatório;
- Envolvimento > 2 sítios;
- Recidiva < 6 m após cirurgia radical;
- Ki67 ≥ 30%
Mitotane (progressão rápida)
Seguimento a cada 3 m
Doença progressiva
Mitotane + tratamento citotóxico (EDP)
Regressão tumoral ou doença estável
Manter tratamento com mitotane e considerar cirurgia
Regressão tumoral ou doença estável
Seguimento a cada 3 m
Doença progressiva
Trocar esquema/considerar protocolo

Figura 3. Algoritmo de tratamento do carcinoma do córtex da suprarrenal em adultos.

do tumor, como em casos de paciente com ressecção incompleta do tumor (R1) ou ressecção incerta (Rx)[53].

Em pacientes com doença metastática, se a ressecção cirúrgica completa do tumor e das metástases for possível, ela deve ser realizada, seguida de terapia adjuvante com mitotano. Se a cirurgia não for possível, o tratamento deve ser mantido com o mitotano e, nos casos de doença progressiva e agressiva, o tratamento quimioterápico com drogas citotóxicas deve ser adicionado. Os melhores resultados na taxa de resposta foram relatados no protocolo de Berruti com a combinação do mitotano com etoposídeo, doxorrubicina e cisplatina. A resposta nesses casos foi de 49%, incluindo 5 pacientes com resposta completa, sendo considerado o tratamento de primeira linha[54]. De forma similar, a terapia citotóxica com estreptozotocina e mitotano foi associada a respostas parciais em somente 36% dos casos, representando a segunda linha de tratamento[55]. As terapias-alvo moleculares com inibidores de receptores tirosinaquinases (p. ex., anti-EGFR, anti-VEGFs, anti-PDGFR, anti-IGF1R) foram utilizadas em pacientes com doença avançada como terapia de resgate em estudos fase I e II, principalmente[56-59]. No entanto, os resultados foram desanimadores, com raros relatos de respostas objetivas.

Hiperaldosteronismo primário

O hiperaldosteronismo primário (HP) é a causa mais frequente de hipertensão secundária, com uma prevalência estimada de aproximadamente 10% em pacientes referenciados para serviços de atendimento terciário e de aproximadamente 4% em pacientes atendidos em serviços primários[60-64]. Vale ressaltar que a prevalência de HP pode atingir 20% nos pacientes com hipertensão arterial (HA) resistente, definida como ausência de controle da pressão arterial em indivíduos que utilizam continuamente um regime com três medicações anti-hipertensivas, incluindo um diurético em doses otimizadas[60,61,65].

Rastreamento do hiperaldosteronismo primário

O HP é causado por uma produção excessiva de aldosterona (A) originária do córtex da glândula suprarrenal, resultando em HA associado a níveis elevados de aldosterona plasmática e renina suprimida com variações na ocorrência de hipocalemia e alcalose metabólica. A hipocalemia está presente em aproximadamente 40% dos casos de HP[66]. De acordo com as recomendações do último consenso para o diagnóstico e tratamento dos pacientes com HP, as indicações de rastreamento de HP em pacientes hipertensos são:

1) HA e hipocalemia espontânea ou induzida por terapia com diurético.
2) HA e incidentaloma de suprarrenal.
3) HA grave (PAS > 160 mmHg ou PAD > 100 mmHg).
4) HA resistente.
5) HA e história familiar de HA ou doença cerebrovascular em indivíduos jovens (< 40 anos).

HA em parentes de 1º grau de pacientes com hiperaldosteronismo primário[66].

O rastreamento inicial de HP deve ser feito a partir da dosagem da aldosterona e renina plasmáticas, após o paciente ter deambulando por, no mínimo, 2 horas e após estar sentado por 5 a 15 min. Esta recomendação tem como objetivo aumentar a sensibilidade de uma renina suprimida (Figura 4)[66]. No entanto, a não deambulação do paciente por 2 horas antes da coleta não contraindica a coleta. Antes da coleta, a hipocalemia deve ser corrigida e recomenda-se não restringir o sal da dieta. Quando a renina for dosada diretamente, a conversão para atividade plasmática de renina (APR) deve ser feita, dividindo-se o valor da renina por 12 para fazer a relação A/APR. Resultados de aldosterona ≥ 15 ng/dL com uma relação A/APR ≥ 30 ng/dL/ng/mL/h conferem uma sensibilidade e especificidade superiores a 90% para o diagnóstico de HP[66]. Antes da dosagem inicial de aldosterona e renina plasmáticas, a espironolactona deve ser suspensa por, no mínimo, 4 a 6 semanas (ou até renina suprimida), e o diurético deve ser suspenso por, no mínimo, 2 semanas. Outros anti-hipertensivos devem ser substituídos por hidralazina e verapamil somente se a aldosterona plasmática tiver valores limítrofes (15 a 20 ng/dL).

Confirmação do diagnóstico bioquímico

Após um rastreamento positivo para HP, os pacientes com aldosterona entre 15 e 25 ng/dL e renina suprimida com relação A/APR < 100 necessitam de testes confirmatórios (Figura 4)[67]. É necessário corrigir a hipocalemia antes da realização do teste confirmatório, já que o estímulo para liberação da aldosterona pode agravar a hipocalemia. O teste da furosemida e do captopril apresentam acurácia diagnóstica superior ao teste da sobrecarga salina[67]. Além disso, a sobrecarga salina está muitas vezes contraindicada nos pacientes com HA resistente. Na nossa Instituição, optamos por realizar preferencialmente o teste da furosemida como teste confirmatório. O teste da furosemida consiste em administrar furosemida 40 mg EV e coletar renina após 2 horas de deambulação. O teste é considerado positivo se a APR < 2 ng/mL/h, já que tanto a furosemida como a deambulação são estímulos que agem no sentido de desbloquear a renina em indivíduos que preservam a autonomia da secreção de aldosterona[67].

Etiologia

As principais etiologias do HP são tumores corticais de suprarrenais produtores de aldosterona (aldosteronomas) e o hiperaldosteronismo idiopático bilateral[68]. Os aldosteronomas são tumores benignos medindo, em geral, entre 1 e 3 cm e são responsáveis por 40 a 50% dos casos de HP. No entanto, os aldosteronomas podem se apresentar como micronódulos (< 1 cm), o que acaba dificultando o diagnóstico. O hiperaldosteronismo idiopático bilateral é causado por hiperplasia bilateral da zona

Confirmação do diagnóstico de hiperaldosteronismo primário:
Aldosterona ≥ 15 ng/dL e A/APR ≥ 30 ng/dL/ng/mL/h

Aldosterona 15-25 ng/dL e
A/APR < 100 ng/dL/ng/mL/h

Aldosterona ≥ 25 ng/dL e
A/APR ≥ 100 ng/dL/ng/mL/h

Checar K e
dosar NaU

Realizar teste da furosemida
ou captopril

Sem indicação de
teste confirmatório

Teste positivo

TC das suprarrenais sem contraste

Lesão (≥ 1 cm) unilateral em pacientes
< 40 anos ou tumor ≥ 4 cm em
qualquer idade (risco de carcinoma)

TC normal ou anormalidades
(espessamento ou micronódulos)
bilaterais ou lesão unilateral (≥ 1 cm)
em pacientes > 40 anos (possibilidade
de incidentaloma)

Indicação cirúrgica
(Adrenalectomia videolaparoscópica)

Se lateralização

Cateterismo de veias suprarrenais
Sob estímulo com ACTH (cortrosina)

Figura 4. Algoritmo de investigação do hiperaldosteronismo primário.

glomerulosa do córtex da suprarrenal, sendo responsável por 50 a 60% dos casos de HP.

Na TC das glândulas suprarrenais, a hiperplasia bilateral é caracterizada por um espessamento bilateral ou por glândulas suprarrenais normais. O carcinoma do córtex da suprarrenal é uma causa bastante rara de HP e deve ser suspeitado em pacientes com HP e nódulo de suprarrenal maior que 4 cm[68]. Após o diagnóstico de HP, é necessário realizar uma TC de suprarrenais. O cateterismo de veias suprarrenais está indicado para a definição da etiologia do HP se a TC for normal (em virtude da possibilidade de aldosteronomas < 1 cm), na presença de anormalidades bilaterais (espessamento ou micronódulos) ou na presença de lesão unilateral em pacientes com > 40 anos, em virtude da maior prevalência de incidentaloma de suprarrenal nesta faixa etária (ou seja, o paciente pode apresentar hiperplasia bilateral como causa do HP associada a um incidentaloma) (Figura 5)[69,70].

O cateterismo consiste na cateterização sequencial da veia cava inferior e das veias suprarrenais esquerda e direita para coleta da aldosterona e cortisol. O exame é realizado sob o estímulo contínuo com cortrosina (ACTH sintético) e deve-se dosar também o cortisol com os seguintes objetivos: avaliar a adequação da cateterização das veias suprarrenais e normalizar a dosagem da aldosterona. No cateterismo, investiga-se primordialmente se o excesso na produção da aldosterona é bilateral ou unilateral, determinando-se o gradiente entre as suprarrenais[71]. A veia suprarrenal direita drena diretamente na veia cava inferior, em região próxima à drenagem da veia renal, o que dificulta a sua cateterização. Desta forma, é muito importante que o cateterismo seja feito por radiologista experiente. Após estímulo com ACTH, a relação do cortisol da veia suprarrenal/veia cava inferior costuma ser > 5, indicando, então, uma cateterização adequada com coleta de sangue nas veias suprarrenais. Após a coleta da aldosterona e cortisol das veias suprarrenais direita e esquerda e da veia cava inferior, determina-se o quociente aldosterona/cortisol (aldosterona normalizada). A lateralização é definida na presença de um gra-

Incidentaloma suprarrenal

TSD 1 mg

< 1,8 mg/dL

*

Observação

> 70 anos

50–70 anos

< 50 anos

Considerar comorbidades Osteoporose, DM, HAS, DLP

Considerar adrenalectomia

Bom controle

Piora clínica ou difícil controle

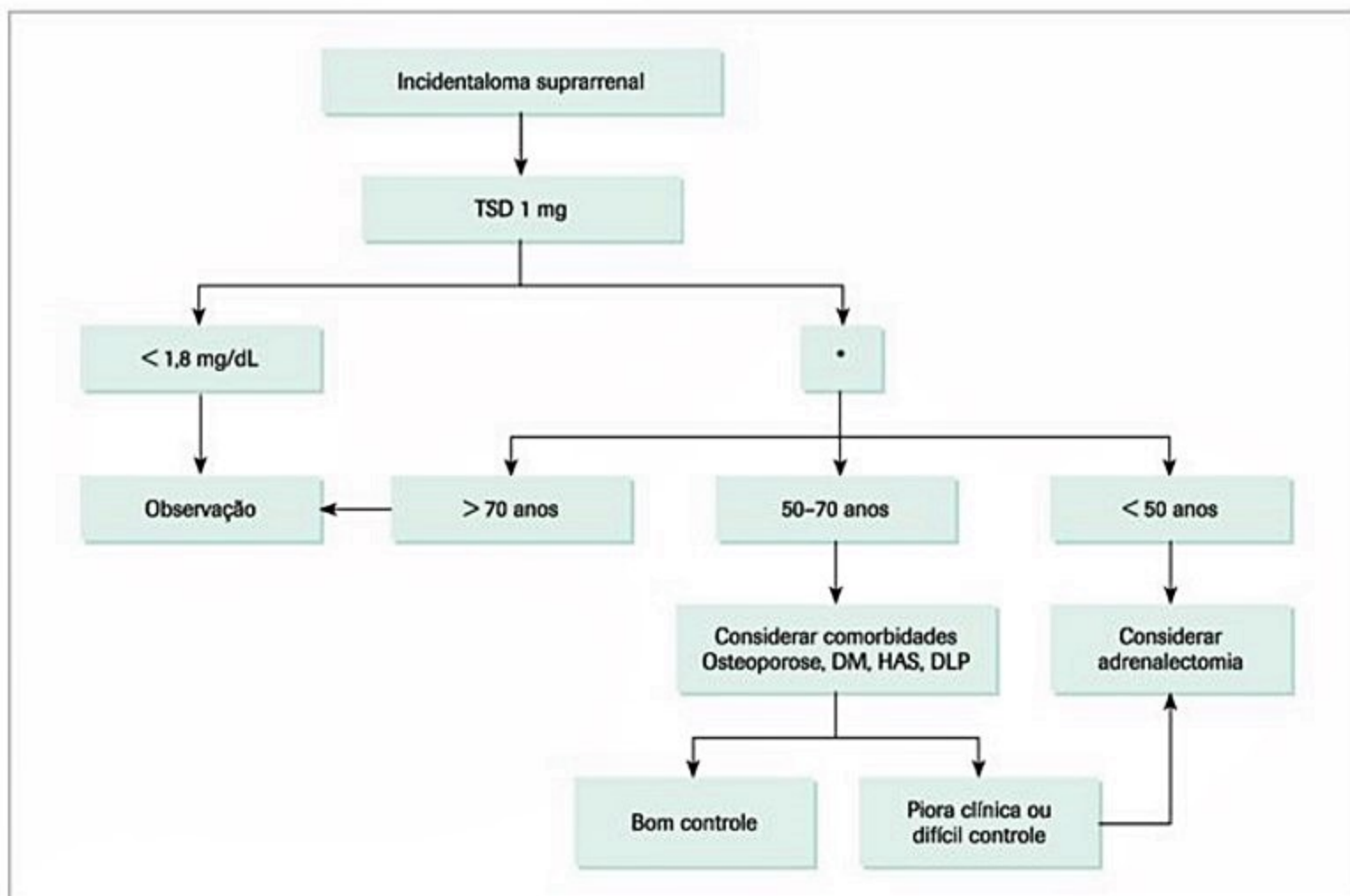



Figura 5. Fluxograma do manejo do incidentaloma de suprarrenal.
*Ponto de corte varia entre os diversos autores: > 1,8 mcg/dL, > 2,2 mcg/dL, > 3 mcg/dL ou > 5 mcg/dL.
TSD: teste de supressão com dexametasona; DM: diabete melito; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia.

diente ≥ 4 entre as determinações das duas veias suprarrenais, sendo que, no lado não dominante, a aldosterona é menor ou igual ao nível da veia cava inferior. Já a produção bilateral de aldosterona está presente se o gradiente entre as suprarrenais é < 3 e a relação da aldosterona normalizada das veias suprarrenais com a veia cava inferior é ≥ 1.

Hiperaldosteronismo familial

Pouco é conhecido sobre as causas genéticas de HP e, até o momento, somente três subtipos de HP familial foram descritos[72]. A primeira descrição do HP familial tipo 1 foi publicada em 1966, mas somente em 1992 foi descoberto que esta forma familial é causada por uma duplicação gênica em decorrência de um emparelhamento desigual durante o *crossing-over*, levando a formação de um gene quimérico constituído pela região promotora da 11-beta-hidroxilase (*CYP11B1*) e pela região codificadora da aldosterona sintase (*CYP11B2*)[73,74]. Como consequência, a síntese de aldosterona passa a ser regulada pelo ACTH, e não pela angiotensina 2. A apresentação clínica típica é HA resistente em indivíduos com menos de 20 anos e história familial de HA. O HP familial tipo 1 ou hiperaldosteronismo supressível com glicocorticoide é diagnosticado por um teste de supressão prolongado com dexametasona (0,5 mg a cada 6 horas por 48 horas). A supressão da aldosterona plasmática para níveis < 4 ng/dL confirma o diagnóstico[75]. O tratamento é realizado com uma dose diária de dexametasona (0,5 mg/dia) a fim de suprimir o ACTH e bloquear a síntese da aldosterona[76].

O HP familial tipo 2 consiste na presença de, no mínimo, dois familiares de 1º grau com HP, causado por aldosteronoma ou hiperaldosteronismo idiopático. A transmissão é autossômica dominante, mas nenhuma etiologia genética foi identificada até o momento[72]. O HP familial tipo 3, descrito inicialmente em 2008, é caracterizado por HA resistente de início na infância e aumento bilateral importantes das suprarrenais. A etiologia genética foi determinada em 2011 com a identificação de uma mutação germinativa inativadora (p.T158A) no gene *KCNJ5*, que codifica o canal de K^+ GIRK4[77]. A mutação foi identificada no filtro do canal de K^+, que altera a seletividade pelo K^+ e aumenta a condutância para o Na^+. O canal GIRK4, responsável pela manutenção do potencial de membrana da zona glomerulosa cortical, passa a funcionar como um canal de entrada de Na^+ para o citoplasma, o que acarreta a despolarização contínua da membrana e secreção autônoma da aldosterona[77]. Subsequentemente, outras mutações com variabilidade fenotípica foram descritas[78-80].

Tratamento

A definição da etiologia do HP é fundamental para o tratamento correto, já que os aldosteronomas são tratados com adrenalectomia laparoscópica e os pacientes com hiperaldosteronismo idiopático são tratados clinicamente com espironolactona[66,81]. A cura da HA em pacientes com aldosteronoma submetidos a cirurgia ocorre em aproximadamente 42% dos pacientes e depende também de outros fatores, como tempo de HA e presença de história familial de HA[81]. A dose de espironolactona para desbloquear a renina varia de 100 a 400 mg/dia, dependendo da gravidade do hiperaldosteronismo. Nos pacientes com hiperaldosteronismo idiopático, a grande dificuldade é o tratamento a longo prazo com espironolactona nos homens, que está associado ao desenvolvimento de ginecomastia e redução da libido.

Incidentaloma de suprarrenal

O incidentaloma de suprarrenal (IS) abrange uma grande variedade de entidades clínicas, cuja característica comum é a identificação incidental de uma massa suprarrenal maior do que 1 cm durante investigação radiológica não relacionada diretamente às patologias da suprarrenal. O IS é um diagnóstico cada vez mais frequente na prática clínica, em razão do avanço tecnológico e da maior disponibilidade dos exames de imagem à população, e é considerado um verdadeiro problema de saúde pública. Embora seja uma entidade conhecida há mais de três décadas, ela vem cada vez mais ganhando importância, sobretudo no que se refere ao seu diagnóstico e seguimento.

Epidemiologia

Em estudos de imagem radiológica, a frequência de IS foi estimada em torno de 4% em indivíduos de meia-idade aumentando acima de 10% em idosos[82,83]. Há uma discreta prevalência para o sexo feminino, ocorrendo mais frequentemente em brancos, obesos, portadores de diabetes melito e hipertensos. Estes dados podem apresentar um viés, uma vez que indivíduos mais idosos, bem como os do sexo feminino e brancos, são os grupos que mais realizam exames de imagem. Em crianças e adolescentes, a frequência é baixa, correspondendo de 0,3 a 0,4% de todos os tumores pediátricos[1,84].

Principais causas de IS na população

O IS pode ter origem primária na glândula suprarrenal (córtex ou medula) ou secundária a processos infecciosos ou neoplásicos. A grande maioria dos IS são adenomas e ocorrem em cerca de 80% de todos os tumores identificados, entretanto, não há uma estimativa precisa, uma vez que a maioria dos nódulos não é operada rotineiramente, por conta de suas características benignas e por serem clinicamente não funcionantes[3,85].

Há uma grande variedade da frequência dos IS dependendo sobretudo do critério de inclusão e das séries analisadas – cirúrgicas e clínicas –, bem como da definição utilizada para IS.

As principais patologias relacionadas aos IS e sua frequência foram analisadas e relacionadas a seguir, a partir de uma força tarefa utilizando o sistema GRADE (www.gradeworking-group.org), que requer qualidade de evidências integrada a vários fatores[85]:

- 33 a 96%: adenomas não funcionantes.
- 1 a 29%: adenoma produtor de cortisol.
- 1,6 a 7%: aldosteronoma.
- 1,5 a 23%: feocromocitoma.
- 7 a 15%: mielolipomas.
- 4 a 22%: doenças infecciosas e cistos.
- 1,2 a 12%: carcinoma adrenocortical.
- 0 a 21%: metástases.

Raramente, uma metástase na suprarrenal diagnosticada incidentalmente pode ser a manifestação primária de um tumor ainda desconhecido, sobretudo se o acometimento for bilateral[86]. As suprarrenais são locais frequentes de metástases provenientes principalmente dos seguintes tumores primários: pulmão, mama, rim, melanoma e linfoma. Cerca de 15% dos pacientes com IS apresentam lesões bilaterais cujas principais etiologias são doença metastática e doença infiltrativa. Mais raramente, as seguintes causas podem ser identificadas: hiperplasia suprarrenal congênita, adenoma e carcinoma adrenocortical bilateral e hiperplasia suprarrenal macronodular primária. Outras causas incomuns incluem ganglioneuroma, angiomiolipoma, cisto suprarrenal, leiomioma, linfoma, sarcoma e hematoma.

De acordo com a diretriz da *Association of European Clinical Endocrinologists*[85] e considerando as limitações dos dados epidemiológicos, as principais recomendações em relação ao IS são:

- Afastar neoplasias primárias e secundárias da glândula suprarrenal em todos os pacientes com diagnóstico de IS.
- Realizar avaliação hormonal basal e testes dinâmicos em todos os pacientes com diagnóstico de IS.

Avaliação radiológica

O aprimoramento da avaliação radiológica inicial do IS tem como objetivo caracterizar melhor o nódulo suprarrenal.

Primeiramente esclarecer se o IS localizado na loja suprarrenal tem sua origem na suprarrenal ou não. Identificar se o IS apresenta características radiológicas correspondentes as lesões malignas, como alta densidade de gordura, áreas de necrose, calcificação, heterogeneidade da captação do contraste, bordas irregulares, tamanho maior que 4 cm etc. (Quadro 2)[25,36].

Recomendações para avaliação radiológica dos IS

- Recomenda-se o uso de TC sem contraste com cortes finos como o procedimento de imagem inicial.

- Deve-se evitar USG, cintilografia e PET-CT 18FDG como técnicas de imagem rotineiras para caracterização de IS.
- Recomenda-se o uso do coeficiente de atenuação no valor menor do que 10 UH na TC sem contraste para diagnóstico de adenoma suprarrenal.
- Para tumores com coeficiente de atenuação maiores do que 10 UH, sugere-se o uso de TC com contraste para avaliação de *washout*. Se o *washout* for > 60% em 10 min, apresenta uma sensibilidade entre 86 e 100% e especificidade entre 83 e 92% da lesão pobre em lipídios ser benigna.
- Recomenda-se o uso de PET-CT ^{18}FDG quando a análise do coeficiente de atenuação ou do *washout* for inconclusiva ou se houver alta suspeita de malignidade.
- Deve-se evitar punção aspirativa como ferramenta diagnóstica de rotina, reservando-a para pacientes com suspeita de metástases de tumores extrassuprarrenais ou exames de imagem inconclusivos, sempre após a exclusão bioquímica de feocromocitoma.
- O seguimento com imagem por TCT sem contraste deve ser realizado; embora não haja consenso sobre o tempo e frequência, acredita-se que as primeiras imagens devam ser realizadas em 3 e 6 meses após o diagnóstico e uma vez por ano por 1 ou 2 anos para nódulos > que 2 cm.

Avaliação hormonal

É importante ressaltar que a maioria dos IS são não funcionantes (60 a 80%), porém todos os indivíduos que tenham um nódulo suprarrenal incidental devem ser investigados quanto ao excesso de produção hormonal de catecolaminas e de cortisol pelo potencial risco de complicações[87]. Algumas exceções podem ser consideradas em pacientes cuja avaliação radiológica identificar imagens típicas de cisto suprarrenal ou mielolipoma. O hiperaldosteronismo primário deve ser pesquisado naqueles pacientes com antecedente de hipertensão arterial e/ou hipocalemia[3].

O hipercortisolismo subclínico deve ser pesquisado em todos os pacientes, sendo o teste de supressão com 1 mg de dexamentasona VO (DST) à meia-noite o melhor teste de rastreamento[88]. O ponto de corte para considerar o teste positivo tem sido motivo de discussão na literatura. Quanto mais baixo o limite de corte, mais sensível é o teste, porém menos específico. Estes valores de cortisol sérico pós-DST têm oscilado ente 1,8 e 5 mcg/dL para caracterizar hipercortisolismo subclínico[85].

Outro aspecto importante a ser evidenciado é a caracterização de hipercortisolismo subclínico, uma vez que existe um *overlap* entre síndrome metabólica e síndrome de Cushing leve. Por esta razão, muitas vezes este diagnóstico é difícil, sendo o seguimento do paciente fundamental para avaliar o avanço dos sinais e sintomas mais sugestivos de hipercortisolismo (pletora facial, fragilidade capilar, atrofia da musculatura proximal, perda de massa óssea etc.)[2].

Além do cortisol, outros hormônios podem ser solicitados no auxílio diagnóstico do hipercortisolismo subclínico, como o ACTH e a DHEAS, que podem se apresentar próximos do limite inferior dos ensaios[89].

No estudo de revisão de Terzolo et al.[85], os autores sugerem a presença de uma zona cinzenta do valor de cortisol após o teste de supressão com dexametasona 1 mg. Eles defendem que valores menores do que 1,8 mcg/dL são suficientes para excluir hipercortisolismo subclínico, enquanto valores acima de 5 mcg/dL são confirmatórios. Valores intermediários entre 1,8 e 5 mcg/dL estariam nessa "zona cinzenta", na qual é preciso avaliar as características clínicas dos indivíduos, como doença óssea e presença de síndrome metabólica, e utilizar outros testes para auxilio diagnóstico, como a dosagem de ACTH, sulfato de DHEA, cortisol sérico ou salivar coletados à meia-noite ou cortisol na urina de 24 horas[87,90].

Manejo terapêutico

O excesso da produção hormonal suprarrenal está associado com risco aumentado da morbimortalidade. Se os pacientes com hipercortisolismo subclínico se beneficiariam da cirurgia permanece uma questão aberta e controversa na literatura. Recentemente, alguns trabalhos têm demonstrado, em grandes coortes de pacientes com IS e hipercortisolismo subclínico, uma associação com piora dos parâmetros metabólicos e maior risco de eventos cardiovasculares em comparação com pacientes com IS sem hipercortisolismo subclínico[91,92]. Cerca de 1 a 10% dos pacientes podem progredir para hipercortisolismo franco de acordo com as diferentes séries, principalmente quando os nódulos são > 2,4 cm[93].

A decisão pelo procedimento cirúrgico deve ser individualizada e proposta para pacientes com:

1) Lesões maiores do que 6 cm.
2) Hiperfunção hormonal evidente.
3) Lesões entre 4 e 6 cm (não há consenso).
4) Lesões com discreta produção hormonal (não há consenso).

Nos itens 3 e 4, fatores adicionais devem ser considerados, como desejo do paciente, faixa etária (indivíduos jovens < 40 anos) e presença de comorbidades associadas e de difícil controle[85].

Deve-se considerar que a maioria dos IS são adenomas não funcionantes, necessitando seguimento a longo prazo para avaliar funcionalidade e potencial de crescimento, uma vez que a função suprarrenal anormal pode ser detectada durante o seguimento clínico. A alteração mais comumente relatada durante o seguimento é a hipersecreção de cortisol. A produção excessiva de catecolaminas ou de aldosterona ao longo do seguimento é muito rara. Nódulos de 3 cm ou mais são mais propensos a desenvolver hiperfunção do que os de menor tamanho. Geralmente atingem um platô após 3 a 4 anos, período durante o qual é preciso repetir anualmente a avaliação hormonal[94].

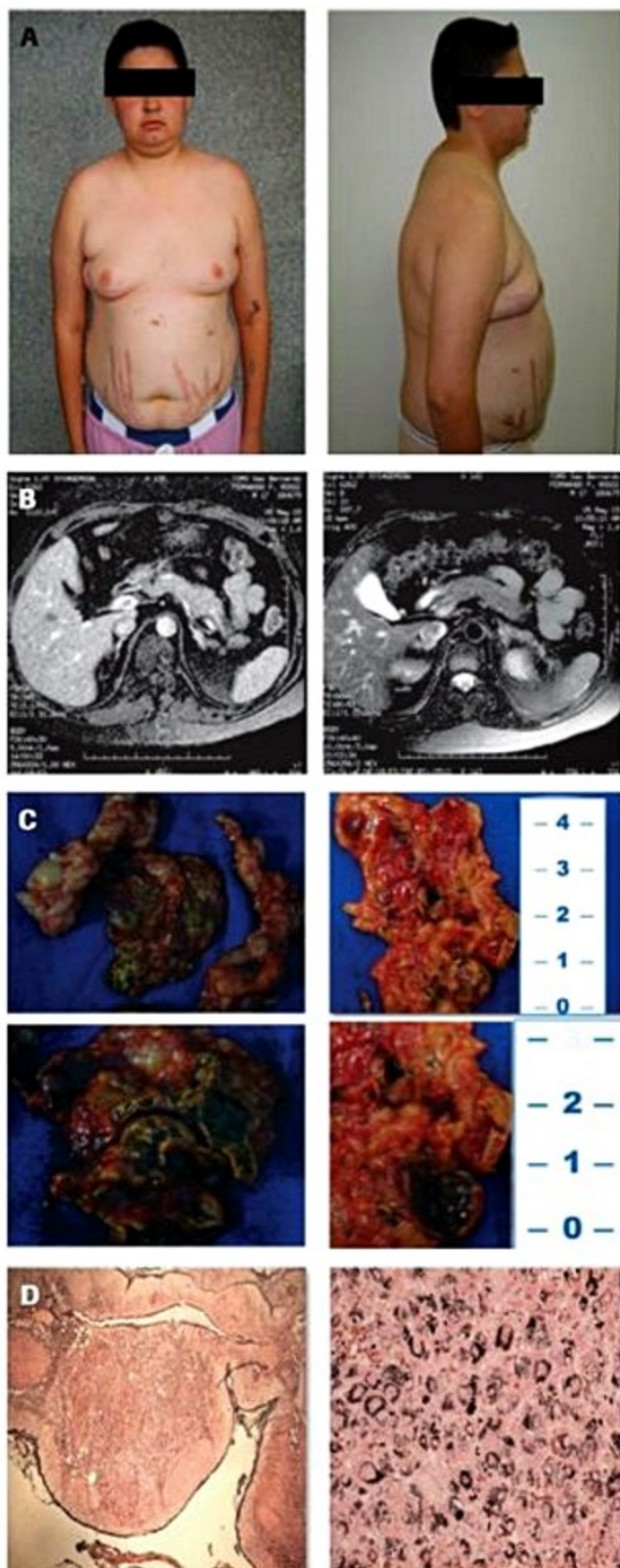



Figura 6. (A) Estigmas de síndrome de Cushing em um paciente de 18 anos com complexo de Carney e hiperplasia pigmentosa primária das suprarrenais (PPNAD). (B) Ressonância magnética das suprarrenais mostrando espessamento e micronódulos bilaterais. (C) Macroscopia após adrenalectomia bilateral demonstrando os micronódulos hiperpigmentados característicos da PPNAD. (D) Coloração Fontana-Masson evidenciando os micronódulos de lipofuscina.

Na ausência de um padrão-ouro universalmente aceito e bem definido para avaliar o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, o diagnóstico de hipercortisolismo subclínico permanece um desafio, assim como seu tratamento. A Figura 5 traz um fluxograma que resume o manejo dos incidentalomas suprarrenais usado pela Unidade de Suprarrenal do HCFMUSP.

Trabalhos prospectivos pareados utilizando novas tecnologias poderão estabelecer a melhor maneira de diagnosticar os pacientes com hipercortisolismo subclínico e quais deles poderão se beneficiar do tratamento cirúrgico.

Hiperplasia micronodular da suprarrenal

A hiperplasia micronodular pigmentosa das suprarrenais (PPNAD) acomete principalmente crianças e adultos jovens e pode ocorrer isoladamente ou associada ao complexo de Carney (CNC) (Tabela 2)[95]. A maioria dos casos de PPNAD está associada ao CNC e constitui a manifestação endócrina mais frequente desta síndrome, sendo diagnosticada em 60% dos indivíduos afetados. O CNC é uma síndrome de neoplasia endócrina múltipla caracterizada por lesões cutâneas hipermelanocíticas, mixomas, schwanomas e vários tumores endócrinos, incluindo hiperplasia micronodular pigmentosa das suprarrenais e adenomas hipofisários produtores de GH e PRL. Até o momento, mais de 300 casos de CNC foram reportados. A maioria dos casos (68%) tem história familial com uma idade média de 20 anos ao diagnóstico. O diagnóstico de CNC é estabelecido pela presença de 2 manifestações clínicas maiores ou quando o diagnóstico molecular é confirmado. As lesões de pele (lentiginose) ocorrem em 80% dos casos e acometem principalmente áreas de mucosa, conjuntiva e região periorbitária. A lentiginose não se torna evidente antes do 5 anos de idade. Os mixomas cardíacos estão presentes em 32% dos casos e constituem a principal causa de mortalidade no CNC[96].

O CNC é causado por mutações inativadoras do gene *PRKAR1A*, que codifica a subunidade regulatória 1-alfa da PKA, presentes em 73% dos indivíduos. A perda da subunidade regulatória 1-alfa ocasiona a ativação constitutiva das subunidades catalíticas da PKA e consequente estímulo a proliferação celular e produção hormonal[96]. Mais recentemente, casos de PPNAD isolados foram associados a mutações inativadoras dos genes *PDE11A* e *PDE8B*, fosfodiesterases que degradam o AMPc. A perda da função destas fosfodiesterases, que são altamente expressas no córtex da suprarrenal, leva a um aumento das concentrações intracelulares de AMPc e consequente ativação da PKA[97,98].

A PPNAD está associada a outras manifestações clínicas do CNC em 88% dos casos. A maior parte dos pacientes com PPNAD evoluem com síndrome de Cushing grave nas 2ª e 3ª décadas de vida (Figura 6A). O que chama atenção para o diagnóstico da PPNAD é a associação de síndrome de Cushing ACTH-independente em um indivíduo jovem com TC ou RM de suprarrenais normais ou demonstrando somente micronódulos bilaterais (Figura 6B). O diagnóstico da PPNAD é feito por meio da

Tabela 2. Aspectos clínicos e etiológicos das hiperplasias micronodulares da suprarrenal isoladas ou associadas ao complexo de Carney (CNC)

Lesão	Idade	Histopatologia	Genética
Doença adrenocortical nodular pigmentosa primária (PPNAD) isolada	Criança; adultos jovens	Micronódulos com atrofia internodular e pigmentos nodulares (lipofuscina)	Isolada; autossômica dominante
Doença adrenocortical nodular pigmentosa primária (PPNAD) associada ao CNC	Criança; adultos jovens	Micronódulos com atrofia intermodular e pigmentos nodulares (lipofuscina)	Complexo de Carney (autossômica dominante)
Hiperplasia adrenocortical micronodular isolada	Criança; adultos jovens	Micronódulos com ausência de pigmento ou pigmentação driscreta	Isolada; autossômica dominante

visualização dos nódulos hiperpigmentados na macroscopia e do acúmulo de lipofuscina na microscopia (Figura 7). Como o acometimento das suprarrenais é bilateral, o tratamento para a síndrome de Cushing causada pela PPNAD é a adrenalectomia bilateral[95].

Hiperplasia macronodular primária da suprarrenal

A hiperplasia suprarrenal macronodular primária (PMAH) é uma causa rara de síndrome de Cushing endógena, correspondendo a menos de 2% de todas as causas[88]. A PMAH foi, ao longo dos últimos anos, denominada de

Figura 7. A: Fotomicrografia de uma secção do tecido de uma hiperplasia suprarrenal macronodular, com imuno-histoquímica positiva para ACTH em cluster de células dos nódulos da PMAH. **B:** Macroscopia mostrando o aumento da suprarrenal e a presença nódulos de coloração amarelada, sobressaindo do contorno glandular (seta). **C:** Microscopia da hiperplasia suprarrenal macronodular primária; observam-se as células de citoplasma claro (ricas em lipídios), dispostas em cordões e células de citoplasma compacto (pobres em lipídios), dispostas em estruturas semelhantes a ilhas em meio às células claras.

Figura 8. Tomografia computadorizada das suprarrenais de três pacientes (A, B e C) com hiper plasia suprarrenal macronodular primária. No indivíduo A, é possível observar o aumento das suprarrenais, associado à presença de nódulos bilaterais sobressaindo do contorno glandular (setas). No indivíduo B, predomina o espessamento difuso da suprarrenal esquerda (seta), e a suprarrenal contralateral apresenta morfologia normal. No indivíduo C, o único achado radiológico observado é um nódulo de 2 cm na suprarrenal direita (seta). Os três indivíduos apresentavam exames laboratoriais e moleculares (mutação do gene ARMC5) compatíveis com o diagnóstico da hiperplasia suprarrenal macronodular primária.

hiperplasia suprarrenal macronodular independente de ACTH (AIMAH)[99], entretanto, novas evidências de uma produção ectópica de ACTH em *clusters* de células esteroidogênicas dos macronódulos suprarrenais (Figura 8A), e a apresentação unilateral destes nódulos, em mais de 38% dos casos, sugerem que denominação de hiperplasia suprarrenal macronodular primária seja mais adequada para designar todas as formas de apresentação desta patologia (Figura 9).

A PMAH foi inicialmente descrita em 1964 por Kirschner et al., e se caracteriza pela presença de macronódulos suprarrenais funcionantes, geralmente bilaterais, e por uma produção variável de cortisol independente do estímulo do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) hipofisário. A apresentação clínica pode variar desde indivíduos aparentemente normais com hipercortisolismo subclínico, uma síndrome de Cushing leve até um quadro clássico da síndrome de Cushing[100].

A PMAH pode apresentar-se sob a forma esporádica ou herdada (com padrão de herança autossômico dominante e penetrância incompleta)[101-104]. A forma esporádica de apresentação parece ser a mais frequente, no entanto, se desconhece a real prevalência de ambas as formas, uma vez que frequentemente não é realizada uma avaliação sistemática dos parentes dos indivíduos portadores da doença[101-113].

Patologia

A PMAH é uma doença benigna, não havendo até hoje nenhum relato na literatura de transformação maligna das lesões suprarrenais[114,115]. À macroscopia, geralmente observa-se o aumento do tamanho das suprarrenais, associado à presença de múltiplos nódulos de coloração amarelada, na superfície glandular (Figura 8B). O peso estimado das suprarrenais varia de 6 a 12 g; na PMAH, o peso geralmente é maior do que 60 g, podendo cada glândula atingir mais de 200 g.

O exame microscópico das suprarrenais mostra uma monotonia típica, com a presença de múltiplos nódulos de aspecto homogêneo, constituídos predominantemente por dois grupos celulares distintos: um formado por células grandes de citoplasma claro (ricas em lipídios), e outro constituído por células de citoplasma compacto (pobres em lipídios), dispostas em estruturas semelhantes a ilhas (Figura 8C)[116].

Estudos que utilizaram hibridização *in situ* e imuno-histoquímica demonstraram uma expressão distinta das enzimas esteroidogênicas na PMAH entre estes grupos de células. A enzima 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2 (3β-HSD2) é expressa exclusivamente nas células grandes de citoplasma claro e a enzima 17-alfa-hidroxilase/17,20-liase (CYP17A1) é expressa sobretudo nas células pequenas de citoplasma compacto. As demais enzimas esteroidogênicas com expressão reduzida estão presentes nos dois tipos celulares[116].

Manifestações clínicas

Diferentemente das outras causas de síndrome de Cushing, a PMAH ocorre praticamente com igual prevalência em ambos os gêneros, tornando-se clinicamente manifesta por volta da 5ª a 6ª décadas de vida[117,118]. Até recentemente, acreditava-se que a síndrome de Cushing clás-

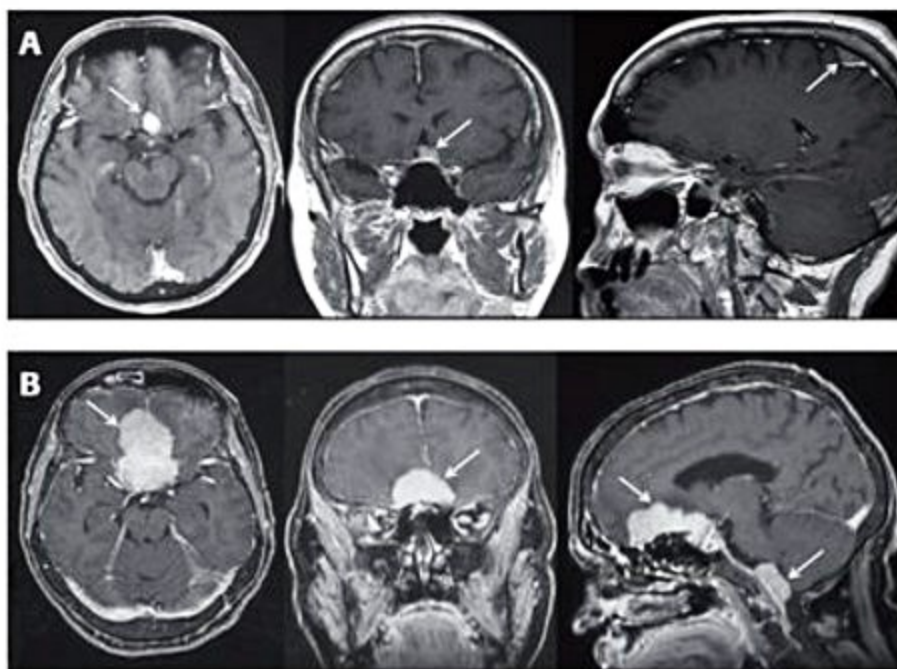



Figura 9. Ressonância magnética de duas pacientes (A e B) com hiperplasia suprarrenal macronodular primária, demonstrando múltiplas lesões intracranianas típicas de meningiomas, com a impregnação intensa e homogênea pelo meio de contraste (gadolínio). Paciente (A) presença de lesão mediana no plano esfenoidal com pequeno componente suprasselar; lesão na alta convexidade; além de pequena lesão no forame magno à esquerda. Paciente (B): presença de lesão em região de linha média da fossa craniana anterior, que se estende superiormente na linha inter-hemisférica; espessamento e impregnação meníngeos difusos, estendendo-se para a fossa média e, posteriormente, em direção ao tentório; além de espessamento meníngeo da região infratentorial.

sica (manifesta) fosse a principal forma de apresentação clínica da PMAH[119]. Atualmente, acredita-se que síndrome de Cushing subclínica seja a forma mais frequente de manifestação da doença, porém subdiagnosticada[115]. Em um estudo recente, conduzido em uma família brasileira com PMAH, demonstrou-se que os sinais e sintomas decorrentes do hipercortisolismo são discretos na maioria dos pacientes com a doença, estando inclusive ausentes em alguns casos. As principais comorbidades foram relacionadas à síndrome metabólica: hipertensão, diabete, dislipidemia e obesidade central (Tabela 3)[120].

A identificação de nódulos unilaterais nas famílias brasileiras com PMAH torna este diagnóstico um verdadeiro desafio e deve ser explorado para se saber a real frequência dos nódulos unilaterais como parte desta patologia. Esta observação abre uma questão sobre se os incidentalomas suprarrenais, tão frequentes na prática clínica, fazem parte do espectro de apresentação desta heterogênea patologia[115,119,120].

A evolução clínica da PMAH parece ocorrer de forma lenta e insidiosa; o tempo médio entre o aparecimento das primeiras manifestações clínicas e o diagnóstico da PMAH pode variar de meses a anos[121,122]. Deve-se salientar que a história natural da doença ainda não é bem compreendida; não se sabe, por exemplo, se necessariamente todos os pacientes evoluirão para a síndrome de Cushing clássica ao longo dos anos.

Recentemente, demonstrou-se uma prevalência de 33% (5/15) de meningiomas intracranianos nos pacientes com PMAH[120] acompanhados no nosso serviço; a idade média ao diagnóstico desses tumores foi de 48,2 ±17 anos (26 a 73 anos)[123]. A presença de múltiplas lesões intracranianas compatíveis com esses tumores, em alguns pacientes, favorece a hipótese de uma predisposição genética à ocorrência dos meningiomas na PMAH (Figura 10). Desta forma, com o intuito de se realizar o diagnóstico precoce desses tumores intracranianos, recomenda-se que seja realizado um exame de RM para a investigação da presença de meningiomas em todos os pacientes com PMAH[120,123].

Tabela 3. Principais aspectos clínicos, em uma série de pacientes com a forma familial da PMAH

Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com PMAH	Frequência dos dados clínicos
Idade média ao diagnóstico	54,8 ± 13,4 anos (32-84 anos)
Sexo	F (50%): M (50%)
Aumento da circunferência abdominal	50%
Obesidade	31%
Sobrepeso ou obesidade	75%
Ganho ponderal progressivo nos últimos 6 meses	63%
Face em lua cheia	19%
Pletora	25%
Giba	44%
Preenchimento de fossas supraclaviculares	50%
Estrias purpúricas	0%
Fragilidade vascular	25%
Dificuldade de cicatrização	0%
Edema	6%
Fraqueza muscular proximal	13%
Histórico de depressão	38%
Labilidade emocional	31%
Cefaleia	13%
Hirsutismo	0%
Acne	0%
Alteração menstrual (mulheres)	13%
Infecções cutâneas	0%
Micoses	25%
Hipertensão	63%
Diabete ou pré-diabete	44%
Hipercolesterolemia	75%
Hipertrigliceridemia	25%
Dislipidemia	81%

Patogênese molecular

A patogênese molecular da PMAH ainda não foi elucidada de forma completa. Trata-se de uma doença hete-

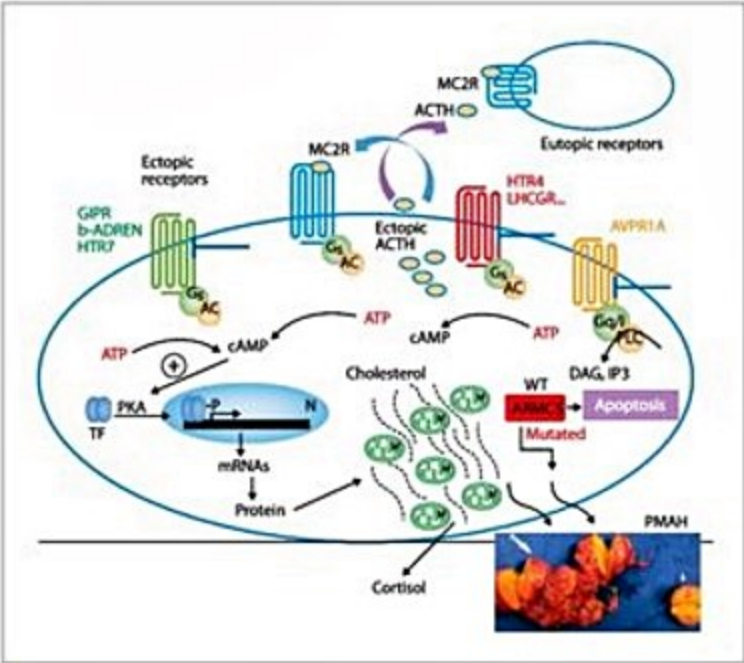



Figura 10. Esquema representativo da presença de receptores ilícitos acoplados a proteína G (GIP, HT4, AVP), cuja expressão aumentada na hiperplasia suprarrenal favorece a ação autócrina e parácrina do ACTH ectópico, estimulando a esteroidogênese via receptor MC2R. A proteína intracitoplasmática ARMC5 está associada a apoptose celular e potencialmente envolvida na produção de cortisol e no desenvolvimento da hiperplasia nodular.

rogênea, associada a diferentes alterações genéticas germinativas e/ou somáticas.

Receptores hormonais aberrantes na regulação da esteroidogênese na PMAH

Em situações normais, o ACTH hipofisário é o principal regulador da síntese de cortisol e dos androgênios do córtex suprarrenal. Esta regulação se faz por meio do receptor acoplado a proteína G do tipo 7TM denominado MC2R. Tem sido enfatizado na literatura que a síntese do cortisol na PMAH ocorreria independentemente do estímulo do ACTH hipofisário, regulada por receptores hormonais aberrantes (ilícitos), presentes nas glândulas suprarrenais[124]. Semelhantes ao MC2R, diferentes receptores hormonais aberrantes acoplados à proteína G determinariam a síntese e a secreção inapropriadas do cortisol (Figura 11). Segundo alguns autores, a presença dos receptores aberrantes seria um evento inicial e essencial na patogênese da PMAH[125]. Por outro lado, aventa-se também a hipótese de que a expressão desses receptores possa ser um evento secundário ou um epifenômeno, resultante da proliferação e desdiferenciação celular[114].

Recentemente, foi identificado por Louiset et al. [126] a expressão do RNAm do ACTH em grupos de células esteroidogênicas hiperplásicas nos macronódulos e detectado o aumento da produção do ACTH ectópico intra-suprarrenal pelo estímulo dos receptores aberrantes acoplados a PG. A ação autócrina e parácrina do ACTH-intra-suprarrenal é via receptor MC2R, e este é capaz de desencadear a cascata da esteroidogênese e, consequentemente, a produção de cortisol[126]. Entretanto, ainda precisa ser esclarecido se este é o mecanismo responsável pela hiperplasia nodular.

Mutação ativadora do gene do receptor do ACTH (MC2R)

Mutação ativadora do receptor do ACTH levando a ativação constitutiva da sua via de sinalização e, consequentemente, à autonomia da glândula suprarrenal é considerada extremamente rara, sendo identificada em somente um paciente com PMAH cuja mutação germinativa ativadora do *MC2R* demonstrou ser a causa da doença[127].

Mutação ativadora do gene da subunidade alfa estimulatória da proteína G (GNAS)

Mutações somáticas, pós-zigóticas ativadoras da subunidade alfa da proteína Gs determinam a ativação constitutiva da via de sinalização da adenilato ciclase/AMPc/proteína cinase A, e são a base da patogênese molecular da síndrome de McCune-Albright (MAS). A presença de macronódulos levando a síndrome de Cushing é descrita tanto na MAS (principalmente no primeiro ano de vida) quanto na PMAH.

Essas mutações denominadas *gsp*, embora infrequentes, já foram descritas na PMAH, na ausência das manifestações clássicas da MAS (manchas café-com-leite, puberdade precoce e fibrodisplasia óssea), podendo representar uma variante dessa síndrome ou mesmo mutações somáticas tardias[128,129].

Mutação inativadora do gene *armadillo repeat containing protein 5 (ARMC5)*

Recentemente, dois estudos independentes demonstraram que mutações no gene *ARMC5* são frequentes na PMAH. Mutações germinativas em heterozigose no gene *ARMC5* foram identificadas em 38 a 48% dos pacientes com PMAH[130,131]. No Ambulatório de Suprarrenal do HC-FMUSP, cerca de 24% dos pacientes (5/21) suspeitos de

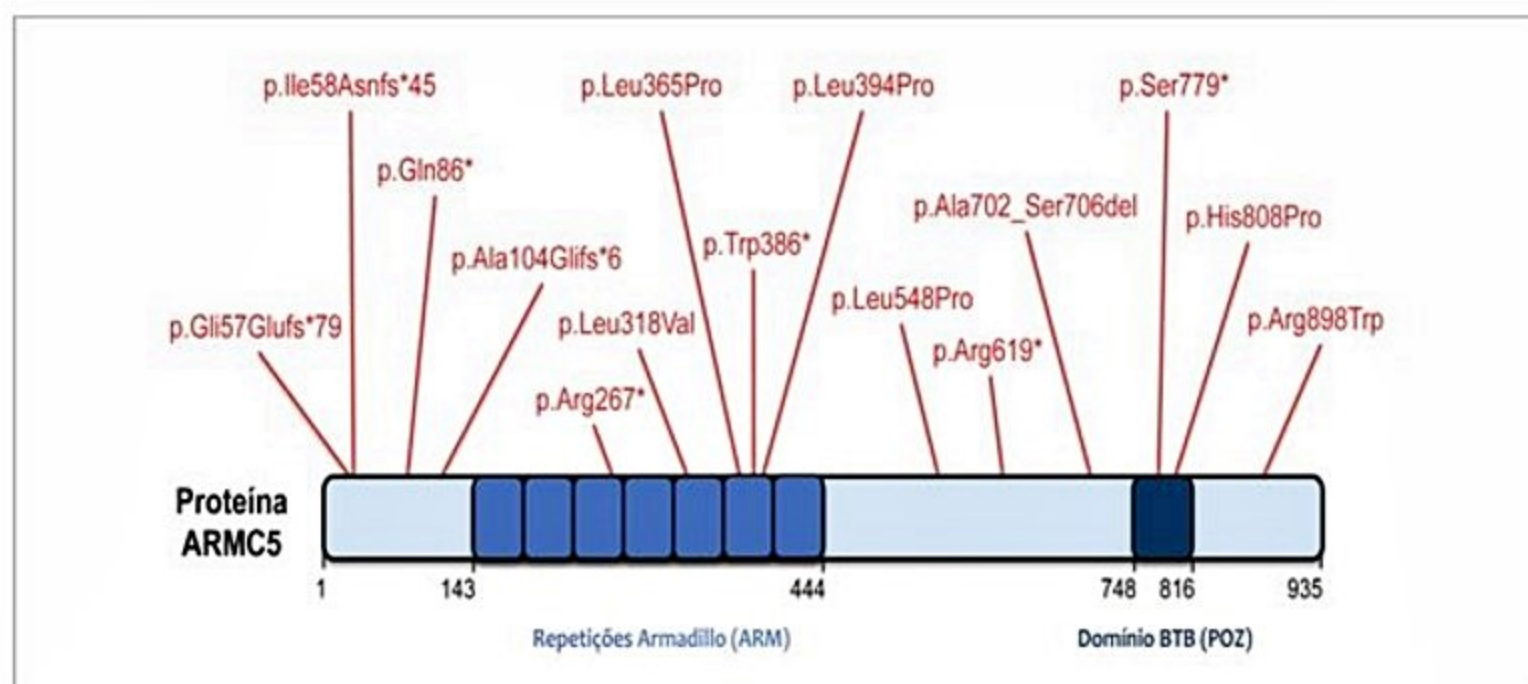



Figura 11. Representação esquemática da proteína ARMC5 demonstrando a localização das mutações germinativas já descritas na hiperplasia suprarrenal macronodular primária.

apresentarem a forma esporádica da PMAH demonstraram mutações germinativas no gene *ARMC5*[131]. Assim, a forma herdada da doença parece ser bem mais frequente do que inicialmente se pensava. A demonstração de uma segunda mutação somática no gene *ARMC5*, no tecido suprarrenal hiperplasiado, sugere, ainda, que esse gene atue como um supressor tumoral[130,131]. Na família brasileira, também foram encontradas mutações germinativas e somáticas no gene *ARMC5*. Nessa genealogia, a doença demonstrou um padrão de herança autossômico dominante, com penetrância incompleta e uma expressividade variável.[131] A proteína ARMC5 pertence à família das proteínas Armadillo, no entanto, ainda se desconhece o papel desempenhado por ela na fisiopatologia da PMAH[130,131].

Recentemente, Elbelt et al. confirmaram a hipótese do envolvimento do gene *ARMC5* nos menigiomas de pacientes com PMAH. Eles identificaram uma mutação somática no menigioma em uma família com PMAH e mutação germinativa do *ARMC5*[132].

Associação da hiperplasia suprarrenal macronodular primária a síndromes genéticas

A PMAH tem sido observada nas seguintes síndromes genéticas: neoplasia endócrina múltipla do tipo 1, polipose adenomatosa familial, leiomiomatose hereditária e carcinoma de células renais[115]. No entanto, não são encontradas mutações nos genes relacionados às mesmas: *multiple endocrine neoplasia type I* (*MEN1*), *adenomatous polyposis coli* (*APC*) e *fumarate hydratase* (*FH*), quando a PMAH ocorreu fora do contexto dessas síndromes genéticas (Tabela 4).

Diagnóstico laboratorial

Nos pacientes com síndrome de Cushing manifesta, os principais achados laboratoriais são:

- Perda do ritmo circadiano normal do cortisol, com a elevação do cortisol sérico e salivar à meia-noite.
- Ausência da supressão normal do cortisol sérico, após o teste de supressão noturna (DST) com 1 mg de dexametasona via oral à meia-noite (*cut-off* do cortisol sérico ≤ 50 nmol/L ou 1,8 ug/dL).
- Hipercortisolúria de 24 horas.
- ACTH plasmático abaixo do limite do ensaio.

No entanto, naqueles pacientes com a doença ainda em sua fase inicial, geralmente, os valores do cortisol urinário encontram-se normais, os do ACTH plasmático parcialmente supressos ou dentro dos valores de referência[115,120]. Recentemente, demonstrou-se que DST é o exame laboratorial de escolha para o diagnóstico precoce da PMAH, apresentando sensibilidade e especificidade de 90% e 87,3% respectivamente, para o diagnóstico da doença em sua fase inicial[120]. Tanto o cortisol salivar à meia-noite quanto o cortisol urinário demonstram baixa sensibilidade na fase inicial da PMAH (sensibilidade de 26,7% e 14,3%, respectivamente); desta forma, tais exames não são recomendados isoladamente na investigação inicial da doença[120].

Até recentemente, recomendava-se que, após o diagnóstico clínico-radiológico da PMAH, o paciente deveria ser submetido a um protocolo de testes *in vivo* para a pesquisa de receptores hormonais aberrantes, a fim de se definir a estratégia do tratamento da doença[115]. No entanto, evidências recentes falam contra a necessidade da realização rotineira desses testes para diagnóstico e tratamento, uma vez que são raros os relatos de controle do hipercortisolismo, com a utilização dos antagonistas dos receptores aberrantes[133,134].

Embora o crescimento da suprarrenal na PMAH ocorra independentmente do ACTH hipofisário, o receptor desse hormônio permanece expresso na glândula hiperplasiada. Desta forma, após o estímulo *in vivo* com o ACTH sintético (tetracosactida), observa-se na doença um incremento significativo da síntese do cortisol. Esse acha-

Tabela 4. Principais genes relacionados à etiologia da PMAH

Gene	Nome/OMIM*	Mutação	Mecanismo provável
MC2R	*Melanocortin-2 receptor* (OMIM 607397)	Germinativa ativadora	Ativação constitutiva do receptor de ACTH e, consequentemente, da via de sinalização: AMPc
GNAS	*GNAS complex locus* (OMIM 139320)	Somática ativadora (pós-zigótica)	Perda da atividade GTPase intrínseca da subunidade alfa e consequente ativação constitutiva do AMPc
MEN1	*Multiple endocrine neoplasia type I*		
(OMIM 613733)	Germinativa inativadora	Estímulo à proliferação e ao crescimento celular	
APC	*Adenomatous polyposis coli* (OMIM 611731)	Germinativa e somática inativadoras	Ativação da via de sinalização Wnt canônica
FH	*Fumarate hydratase* (OMIM 136850)	Germinativa e somática inativadoras	Ativação da via de sinalização dos fatores de transcrição induzidos por hipóxia
ARMC5	*Armadillo repeat-containing protein 5* (OMIM 615549)	Germinativa e somática inativadoras	Ainda não elucidado (gene supressor tumoral)

*OMIM: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.

do permite diferenciar a PMAH de outras condições, também associadas ao aumento bilateral das suprarrenais, como metástases e doenças infiltrativas[115,118]. É importante mencionar que, em alguns casos isolados da doença, além da síntese do cortisol, há relatos da secreção de outros hormônios, entre eles, mineralocorticoides, androgênios e estrona[115].

Conforme mencionado anteriormente, mutações germinativas no gene *ARMC5* são as alterações genéticas mais frequentes na PMAH, sendo encontradas em 38 a 48% dos pacientes[130,131]. Assim, todo indivíduo suspeito de apresentar a doença deve ser submetido a uma avaliação genética, para investigar a presença dessas mutações, que foram descritas ao longo de todo o gene *ARMC5* (Figura 12)[130,131]. Diante do diagnóstico genético, é importante que todos os parentes de 1º grau do caso-índice também sejam submetidos à uma avaliação genética, o que permitirá o diagnóstico precoce de um grande número de casos insuspeitos da doença.[131]

Diagnóstico radiológico

A TC e a RM habitualmente evidenciam, na PMAH, o aumento de ambas as glândulas suprarrenais, associado à presença de nódulos bilaterais de cerca de 1 a 5 cm de diâmetro[115,117,118]. O aumento difuso das suprarrenais sem a distinção nítida dos nódulos, bem como a presença de assimetria entre as duas glândulas, também já foram descritos. Recentemente, foi demonstrado que, nas fases iniciais da doença, cerca de um terço dos pacientes apresentam alterações radiológicas em somente uma das glândulas suprarrenais[120], achado que pode dificultar o diagnóstico correto da doença[120,131]. Os macronódulos podem ainda distorcer o parênquima suprarrenal normal, não permitindo, em alguns casos, a sua visualização[118].

Na TC pré-contraste, observa-se com frequência valor elevado das unidades Housfield (UH) em relação aos adenomas (UH > 20). Na TC pós-contraste, geralmente é descrito um reforço da imagem radiológica[117,135]. Na RM, nas sequências ponderadas em T1, as suprarrenais hiperplasiadas apresentam-se hipointensas em relação ao fígado e isointensas em relação ao músculo. Já nas sequências ponderadas em T2, as suprarrenais na PMAH geralmente mostram-se hiperintensas em relação ao fígado, contrastando com a imagem da hiperplasia suprarrenal dependente do ACTH hipofisário, que se mostra isointensa[113,135]. Geralmente, é descrita na PMAH a perda de sinal nas imagens obtidas em uma sequência fora de fase (técnica de *chemical-shift*), o que é compatível com um maior teor intracelular de lipídios[113,135].

O exame de tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose marcada, acoplada à tomografia computadorizada (^{18}F-FDG-PET/CT) tem demonstrado que a PMAH, apesar de ser uma doença benigna, apresenta uma captação aumentada de ^{18}F-FDG (SUVmáx > 8) (Figura 13)[136] como nas doenças malignas primárias ou metastáticas da suprarrenal[120]. A investigação de possíveis mecanismos envolvidos na via glicolítica não identificou nenhuma correlação com as expressões gênicas e proteicas do GLUT1, HK1, HK2, e HK3 nos nódulos hiperplásicos da PMAH[137]. Futuras investigações serão necessárias para elucidar o mecanismo pelo qual há uma maior atividade glicolítica no ^{18}F-FDG na PMAH.

Tratamento

O principal tratamento preconizado para a PMAH, associada à síndrome de Cushing manifesta, é a adrena-

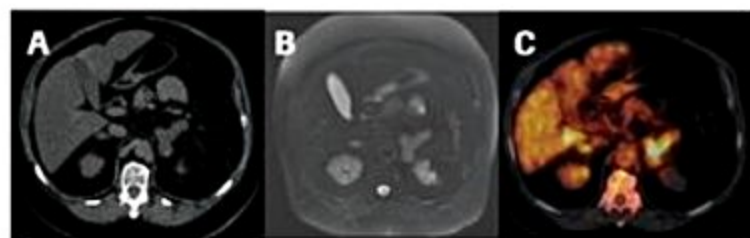



Figura 12. Imagens da tomografia computadorizada em (A), da ressonância magnética em (B) e do de 18F-FDG-PET/CT de uma paciente com hiperplasia suprarrenal macronodular primária, demonstrando um aumento da captação da 18F-FDG pelas suprarrenais hiperplasiadas. O valor padrão de captação máxima (SUVmáx) das suprarrenais está aumentado (SUVmáx 8.5 à direita e 5.5 à esquerda), mostrando uma alta atividade glicolítica das lesões nodulares.

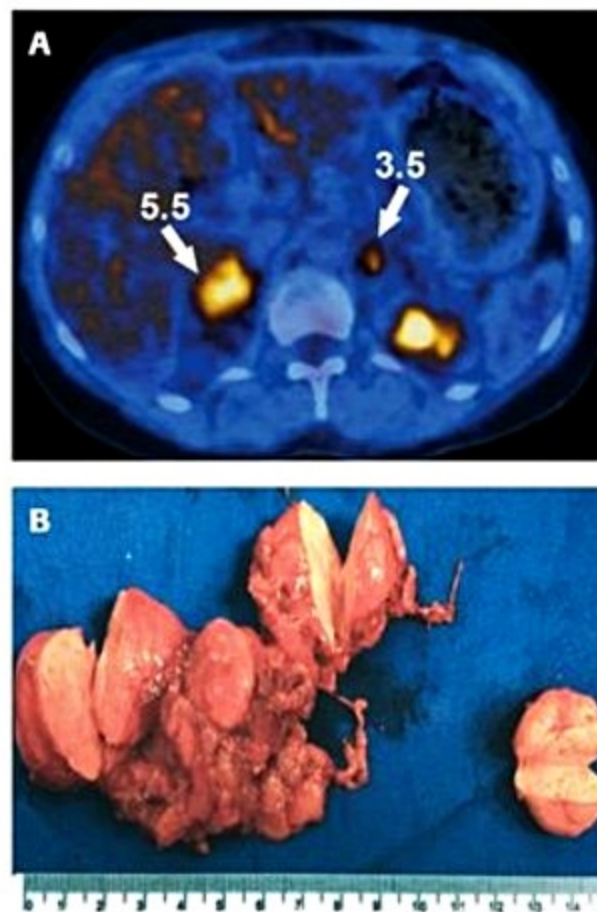



Figura 13. Resseção cirúrgica preferencial do tecido suprarrenal metabolicamente mais ativo. Com base na imagem do exame 18F-FDG-PET/CT (A), realizou-se a adrenalectomia total direita e a nodulectomia da suprarrenal esquerda (B), com a ressecção prioritária das regiões que captavam mais intensamente a 18F-FDG. As setas indicam o valor-padrão de captação máxima (SUVmáx) das lesões suprarrenais.

lectomia bilateral, seguida da reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides ao longo da vida[115]. A adrenalectomia unilateral da maior glândula hiperplasiada tem sido proposta como uma forma de tratamento seguro e alternativo, sobretudo, quando as manifestações clínicas da síndrome de Cushing são modestas e naqueles pacientes mais suscetíveis a abandonar, posteriormente, a reposição de glicocorticoides (p. ex., pacientes com transtornos psiquiátricos, déficits cognitivos ou questões sociais impeditivas). No entanto, a possibilidade da persistência do hipercortisolismo, com consequente morbidade, suscita dúvidas sobre o real benefício desta conduta[138]. No nosso serviço, temos realizado um trabalho conjunto com a equipe de Radiologia e Urologia no qual a ressecção total é da suprarrenal que apresenta maior SUV no PET-CT-FDG, associada à ressecção parcial da suprarrenal; os resultados preliminares desta última abordagem são promissores[139,140]. O grande interesse neste tratamento é a ressecção preferencial do tecido suprarrenal metabolicamente mais ativo (com uma captação aumentada de ^{18}F-FDG) possibilitando, ao mesmo tempo, o controle do hipercortisolismo e a preservação da função suprarrenal, uma vez que a insuficiência suprarrenal total apresenta maior mortalidade do que a população geral[139,141].

Nos pacientes com PMAH e hipercortisolismo subclínico, não há um consenso em relação à necessidade de uma terapêutica específica. Nesses casos, a presença de manifestações potencialmente relacionadas ao excesso de cortisol, como diabetes melito, dislipidemia, hipertensão, obesidade central, entre outras, devem ser levadas em consideração para a indicação do tratamento específico[115].

Tratamento clínico

Os antagonistas específicos dos receptores hormonais aberrantes hiperexpressos na PMAH e relacionados com o aumento da secreção do cortisol (identificados por meio dos testes *in vivo*) visam a controlar o hipercortisolismo. No entanto, raríssimos são os relatos de sucesso dessa forma de tratamento a médio e longo prazo[133,134]. Como a esteroidogênese na PMAH é ineficiente, a utilização de medicamentos que inibam a esteroidogênese tem sido preconizada em raros relatos da literatura utilizando o cetoconazol[142], a metirapona[143,144], o mitotano[145] ou trilostano[146], A indicação destes medicamentos é principalmente para pacientes com alguma contraindicação à adrenalectomia, ou para melhorar as condições clínicas pré- tratamento cirúrgico.

Referências bibliográficas

1. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2003;149(4):273-85.
2. Thompson GB, Young WF, Jr. Adrenal incidentaloma. Current opinion in oncology. 2003;15(1):84-90.
3. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G, Angeli A. Management of adrenal incidentaloma. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2009;23(2):233-43.
4. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. Endocrine reviews. 1995;16(4):460-84.
5. Russell RP, Masi AT, Richter ED. Adrenal cortical adenomas and hypertension. A clinical pathologic analysis of 690 cases with matched controls and a review of the literature. Medicine. 1972;51(3):211-25.
6. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82(7):2027-31.
7. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocrine reviews. 2004;25(2):309-40.
8. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95(6):2736-45.
9. Almeida MQ, Latronico AC. The molecular pathogenesis of childhood adrenocortical tumors. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme. 2007; 39(6):461-6.
10. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006;91(6):2027-37.
11. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997;82(5):1317-24.
12. Libe R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. Endocrine-related Cancer. 2007;14(1):13-28.
13. Logie A, Boulle N, Gaston V, Perin L, Boudou P, Le Bouc Y et al. Autocrine role of IGF-II in proliferation of human adrenocortical carcinoma NCI H295R cell line. Journal of Molecular Endocrinology. 1999;23(1):23-32.
14. Leighton PA, Saam JR, Ingram RS, Stewart CL, Tilghman SM. An enhancer deletion affects both H19 and Igf2 expression. Genes & Development. 1995;9(17):2079-89.
15. Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. American Journal of Medical Genetics Part C, Seminars in Medical Genetics. 2010;154C(3):343-54.
16. Giordano TJ, Thomas DG, Kuick R, Lizyness M, Misek DE, Smith AL et al. Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis. The American Journal of Pathology. 2003;162(2):521-31.
17. de Fraipont F, El Atifi M, Cherradi N, Le Moigne G, Defaye G, Houlgatte R et al. Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic Acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005;90(3):1819-29.
18. Velazquez-Fernandez D, Laurell C, Geli J, Hoog A, Odeberg J, Kjellman M et al. Expression profiling of adrenocortical neoplasms suggests a molecular signature of malignancy. Surgery. 2005;138(6):1087-94.
19. Slater EP, Diehl SM, Langer P, Samans B, Ramaswamy A, Zielke A et al. Analysis by cDNA microarrays of gene expression patterns of human adrenocortical tumors. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2006;154(4):587-98.
20. Laurell C, Velazquez-Fernandez D, Lindsten K, Juhlin C, Enberg U, Geli J et al. Transcriptional profiling enables molecular classification of adrenocortical tumours. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2009;161(1):141-52.
21. Soon PS, Gill AJ, Benn DE, Clarkson A, Robinson BG, McDonald KL et al. Microarray gene expression and immunohistochemistry analyses of adrenocortical tumors identify IGF2 and Ki-67 as useful in differentiating carcinomas from adenomas. Endocrine-related Cancer. 2009;16(2):573-83.
22. Almeida MQ, Brito VN, Lins TS, Guerra-Junior G, de Castro M, Antonini SR et al. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. Clinical Endocrinology. 2008;69(1):93-8.
23. de Reynies A, Assie G, Rickman DS, Tissier F, Groussin L, Rene-Corail F et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. Journal of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(7):1108-15.
24. Gudmundsson KO, Thorsteinsson L, Sigurjonsson OE, Keller JR, Olafsson K, Egeland T et al. Gene expression analysis of hematopoietic progenitor cells identifies Dlg7 as a potential stem cell gene. Stem Cells. 2007;25(6):1498-506.
25. Fragoso MC, Almeida MQ, Mazzuco TL, Mariani BM, Brito LP, Goncalves TC et al. Combined expression of BUB1B, DLGAP5, and PINK1 as predictors of poor outcome in adrenocortical tumors: validation in a Brazilian cohort of adult and pediatric patients. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2012;166(1):61-7.
26. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Research. 1988;48(18):5358-62.
27. Soon PS, McDonald KL, Robinson BG, Sidhu SB. Molecular markers and the pathogenesis of adrenocortical cancer. The Oncologist. 2008;13(5):548-61.
28. LibÃ R, Groussin L, Tissier Fdr, Elie C, RenÃ-Corail F, Fratticci A et al. Somatic TP53 Mutations Are Relatively Rare among Adrenocortical Cancers with the Frequent 17p13 Loss of Heterozygosity. Clinical Cancer Research. 2007;13(3):844-50.
29. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2012;23(suppl 7):vii131-vii8.

30. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;23(2):273-89.
31. Young Jr. W. Conventional Imaging in Adrenocortical Carcinoma: Update and Perspectives. Hormones and Cancer. 2011;2(6):341-7.
32. Sahdev A, Reznek RH. Imaging evaluation of the non-functioning indeterminate adrenal mass. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2004;15(6):271-6.
33. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B. Adrenal tumors: how to establish malignancy? Journal of Endocrinological Investigation. 2004;27(4):387-99.
34. Ilias I, Sahdev A, Reznek RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. Endocrine-related Cancer. 2007;14(3):587-99.
35. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. European Journal of Radiology. 2002;41(2):113-22.
36. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. Journal of Nuclear Medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. 2006;47(1):32-7.
37. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. The American Journal of Surgical Pathology. 1984;8(3):163-9.
38. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. The American Journal of Surgical Pathology. 2002;26(12):1612-9.
39. Beuschlein F, Mutch C, Bavers DL, Ulrich-Lai YM, Engeland WC, Keegan C et al. Steroidogenic factor-1 is essential for compensatory adrenal growth following unilateral adrenalectomy. Endocrinology. 2002;143(8):3122-35.
40. Libé R, Borget I, Ronchi CL, Terzolo M, Haaf M, Laino F et al. Prognostic factors of advanced unresectable by stage III and IV ENSAT adrenocortical carcinomas (ACC). Endocr Abstr. 2013;32:OC4.3.
41. Mendonca BB, Lucon AM, Menezes CA, Saldanha LB, Latronico AC, Zerbini C et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. The Journal of Urology. 1995;154(6):2004-9.
42. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. The American Journal of Surgical Pathology. 2003;27(7):867-81.
43. Kirschner LS. Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006;91(1):14-21.
44. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. Cancer. 2009;115(2):243-50.
45. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006;91(7):2650-5.
46. Assie G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007;92(1):148-54.
47. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. Journal of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004; 22(5):838-45.
48. Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(6):323-35.
49. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. European Urology. 2010;58(4):609-15.
50. Murphy MM, Witkowski ER, Ng SC, McDade TP, Hill JS, Larkin AC et al. Trends in adrenalectomy: a recent national review. Surgical Endoscopy. 2010;24(10):2518-26.
51. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(23):2372-80.
52. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M. Adjuvant mitotane treatment in patients with adrenocortical carcinoma. The New England Journal of Medicine. 2007;356:372-80.
53. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006;91(11):4501-4.
54. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Della Casa S, Gross DJ et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. Endocrine-related Cancer. 2005;12(3):657-66.
55. Khan TS. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: a long-term survival and its adjuvant use. Ann Oncol. 2000;11:1281-7.
56. Berruti AFA, Sperone P, Daffara F, Reimondo G, Papotti M, Dogliotti L et al. Emerging drugs for adrenocortical carcinoma. Expert Opin Emerg Drugs. 2008;13(3):497-509.
57. Fassnacht MKM, Weismann D, Allolio B. New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies. Pharmacol Ther. 2009; 123(1):117-41.
58. Quinkler MHS, Wortmann S, Johanssen S, Adam P, Ritter C, Strasburger C et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(6):2057-62.
59. Wortmann SQM, Ritter C, Kroiss M, Johanssen S, Hahner S, Allolio B et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. Eur J Endocrinol. 2010;162(2):349-56.
60. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48(11):2293-300.
61. Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, Manolopoulou J, Spyroglou A, Volzke H et al. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2012;167(1):7-15.
62. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004;89(3):1045-50.
63. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The New England Journal of Medicine. 2003;348(14):1309-21.
64. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. The New England Journal of Medicine. 2011;364(1):11-21.
65. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies--a review of the current literature. Hormone and Metabolic Research. 2012;44(3):157-62.
66. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(9):3266-81.
67. Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, Usui T, Tagami T et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012;97(5):1688-94.
68. Mattsson C, Young WF, Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. Nature Clinical Practice Nephrology. 2006;2(4):198-208; quiz, 1 p following 30.
69. Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(8):2712-9.
70. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. Hypertension. 2014;63(1):151-60.
71. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012;97(5):1606-14.
72. Pallauf A, Schirpenbach C, Zwermann O, Fischer E, Morak M, Holinski-Feder E et al. The prevalence of familial hyperaldosteronism in apparently sporadic primary aldosteronism in Germany: a single center experience. Hormone and Metabolic Research. 2012;44(3):215-20.
73. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. Canadian Medical Association Journal. 1966;95(22):1109-19.
74. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. Nature. 1992;355(6357):262-5.
75. Litchfield WR, New MI, Coolidge C, Lifton RP, Dluhy RG. Evaluation of the dexamethasone suppression test for the diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997;82(11):3570-3.
76. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1999;84(12):4341-4.
77. Choi M, Scholl UI, Yue P, Bjorklund P, Zhao B, Nelson-Williams C et al. K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. Science. 2011;331(6018):768-72.
78. Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P, Grekin R, Wyatt RJ, Dillon MJ et al. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012;109(7):2533-8.
79. Charmandari E, Sertedaki A, Kino T, Merakou C, Hoffman DA, Hatch MM et al. A novel point mutation in the KCNJ5 gene causing primary hyperaldosteronism and early-onset autosomal dominant hypertension. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012;97(8):E1532-9.
80. Monticone S, Hattangady NG, Penton D, Isales CM, Edwards MA, Williams TA et al. A Novel Y152C KCNJ5 mutation responsible for familial hyperaldosteronism type III. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013;98(11):E1861-5.
81. Steichen O, Zinzindohoue F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. Hormone and Metabolic Research. 2012;44(3):221-7.

82. Davenport C, Liew A, Doherty B, Win HH, Misran H, Hanna S et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. Endocrine. 2011;40(1):80-3.
83. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. Journal of Endocrinological Investigation. 2006;29(4):298-302.
84. Mayer SK, Oligny LL, Deal C, Yazbeck S, Gagne N, Blanchard H. Childhood adrenocortical tumors: case series and reevaluation of prognosis--a 24-year experience. Journal of pediatric Surgery. 1997;32(6):911-5.
85. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2011;164(6):851-70.
86. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. Clinical Endocrinology. 2002;56(1):95-101.
87. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95(9):4106-13.
88. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(5):1526-40.
89. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, Manolis J, Caratzas J, Phenekos C et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. Clinical Endocrinology. 2009;70(5):674-9.
90. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2000;29(1):43-56.
91. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2014;2(5):396-405.
92. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, Della Casa S, Policola C, Palmieri S et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(3):827-34.
93. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. Clinical Endocrinology. 2012;76(1):12-8.
94. Yener S, Ertilav S, Secil M, Demir T, Akinci B, Kebapcilar L et al. Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. Journal of Endocrinological Investigation. 2010; 33(1):32-6.
95. Almeida MQ, Stratakis CA. Carney complex and other conditions associated with micronodular adrenal hyperplasias. Best Pract Res Cl En. 2010;24(6):907-14.
96. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):2085-91.
97. Horvath A, Boikos S, Giatzakis C, Robinson-White A, Groussin L, Griffin KJ et al. A genome-wide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia. Nat Genet. 2006;38(7):794-800.
98. Horvath A, Giatzakis C, Tsang K, Greene E, Osorio P, Boikos S et al. A cAMP-specific phosphodiesterase (PDE8B) that is mutated in adrenal hyperplasia is expressed widely in human and mouse tissues: a novel PDE8B isoform in human adrenal cortex. Eur J Hum Genet. 2008;16(10):1245-53.
99. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2006;367(9522):1605-17.
100. Kirschner MA, Powell Jr. RD, Lipsett MB. Cushing's Syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1964;24:947-55.
101. Vezzosi D, Cartier D, Regnier C, Otal P, Bennet A, Parmentier F et al. Familial adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with aberrant serotonin and vasopressin adrenal receptors. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2007;156(1):21-31.
102. Gagliardi L, Hotu C, Casey G, Braund WJ, Ling KH, Dodd T et al. Familial vasopressin-sensitive ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (VPs-AIMAH): clinical studies of three kindreds. Clinical Endocrinology. 2009;70(6):883-91.
103. Bourdeau I, Boisselle A, Rioux D, Neculau M, Hamet P. Systematic clinical screening of members of a family with hereditary cortisol-secreting B-adrenergic responsive ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia (AIMAH) reveals unsuspected subclinical Cushing's syndrome (CS) and aberrant B-adrenergic regulation of cortisol secretion. In: Program of the 89th Annual Meeting of the Endocrine Society 2007; Toronto, Canadá. Abstract OR54-2 2007. p. 148.
104. Alencar GA, Lerario AM, Bourdeau I, Rocha MS, Gomes GC, Mendonca BB et al. Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) affecting members of a large Brazilian kindred. In: Program of the 92nd Annual Meeting of the Endocrine Society 2010; San Diego, EUA. Endocrine Reviews, Supplement 1, 31[3]:2010. p. S2364.
105. Findlay JC, Sheeler LR, Engeland WC, Aron DC. Familial adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1993;76(1):189-91.
106. Oheda T, Noguchi Y, Morio H, Terano T, Hirai A, Tamura T. Study on steroidogenic activity of ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia which occurred in brothers in a cancer family. Folia Endocrinologica. 1995;71:416-19.
107. Minami S, Sugihara H, Sato J, Tatsukuchi A, Sugisaki Y, Sasano H et al. ACTH independent Cushing's syndrome occurring in siblings. Clinical Endocrinology. 1996;44(4):483-8.
108. Someya T, Koyano H, Osawa Y. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH) in two brothers and a sister. Folia Endocrinologica. 1996;72:762-66.
109. Imohl M, Koditz R, Stachon A, Muller KM, Nicolas V, Pfeilschifter J et al. Catecholamine-dependent hereditary Cushing's syndrome - follow-up after unilateral adrenalectomy. Medizinische Klinik. 2002;97(12):747-53.
110. Miyamura N, Taguchi T, Murata Y, Taketa K, Iwashita S, Matsumoto K et al. Inherited adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with abnormal cortisol secretion by vasopressin and catecholamines: detection of the aberrant hormone receptors on adrenal gland. Endocrine. 2002;19(3):319-26.
111. Nies C, Bartsch DK, Ehlenz K, Wild A, Langer P, Fleischhacker S et al. Familial ACTH-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia clinically affecting only female family members. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2002;110(6):277-83.
112. Lee S, Hwang R, Lee J, Rhee Y, Kim DJ, Chung UI et al. Ectopic expression of vasopressin V1b and V2 receptors in the adrenal glands of familial ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. Clinical Endocrinology. 2005;63(6):625-30.
113. Watson TD, Patel SJ, Nardi PM. Case 121: familial adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing syndrome. Radiology. 2007;244(3):923-6.
114. Bourdeau I, Stratakis CA. Cyclic AMP-dependent signaling aberrations in macronodular adrenal disease. Annals of the New York Academy of Sciences. 2002;968:240-55.
115. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;23(2):245-59.
116. Sasano H, Suzuki T, Nagura H. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical and in situ hybridization studies of steroidogenic enzymes. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 1994;7(2):215-9.
117. Costa MH, Lacroix A. Cushing's syndrome secondary to ACTH-independent macronodular suprarrenal hyperplasia. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2007;51(8):1226-37.
118. Antonini SR, Fragoso MC, Lacroix A. Hiperplasia adrenal macronodular independente de ACTH (AIMAH) - aspectos clínicos e moleculares. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2004;48(5):620-36.
119. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors. Hormone Research. 2005;64(3):119-31.
120. Alencar GA. Aspectos clínicos e moleculares da hiperplasia adrenal macronodular independente de ACTH em sua forma familial [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina. 2013. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5135/tde-03122013-091817/. Acessado em 9/12/2013.
121. Ohashi A, Yamada Y, Sakaguchi K, Inoue T, Kubo M, Fushimi H. A natural history of adrenocorticotropin-independent bilateral adrenal macronodular hyperplasia (AIMAH) from preclinical to clinically overt Cushing's syndrome. Endocrine Journal. 2001;48(6):677-83.
122. Swain JM, Grant CS, Schlinkert RT, Thompson GB, vanHeerden JA, Lloyd RV et al. Corticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: a clinicopathologic correlation. Archives of Surgery. 1998;133(5):541-5; discussion 5-6.
123. Alencar GA, Mendonca BB, Nishi MY, Latronico AC, Almeida MQ, Lerario AM et al. Increased prevalence of intracranial meningiomas in patients with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. In: Program of the 95nd Annual Meeting of the Endocrine Society 2013; San Francisco, EUA. Endocrine Reviews, Meeting Abstracts, SUN-542013. p. SUN-54.
124. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. Endocrine Reviews. 2001;22(1):75-110.
125. Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I, Hamet P, Tremblay J. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2004;15(8):375-82.
126. Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, Tetsi Nomigni M, Boutelet I et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. The New England Journal of Medicine. 2013;369(22):2115-25.
127. Swords FM, Baig A, Malchoff DM, Malchoff CD, Thorner MO, King PJ et al. Impaired desensitization of a mutant adrenocorticotropin receptor associated with apparent constitutive activity. Molecular Endocrinology. 2002;16(12):2746-53.
128. Fragoso MC, Domenice S, Latronico AC, Martin RM, Pereira MA, Zerbini MC et al. Cushing's syndrome secondary to adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mutations of GNAS1 gene. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(5):2147-51.
129. Hsiao HP, Kirschner LS, Bourdeau I, Keil MF, Boikos SA, Verma S et al. Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(8):2930-7.

130. Assie G, Libe R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscap W et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. The New England Journal of Medicine. 2013;369(22):2105-14.
131. Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, Mariani BMP, Almeida MQ, Tremblay J et al. ARMC5 Mutations are a frequent cause of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(8):E1501-9.
132. Elbelt U, Trovato A, Kloth M, Gentz E, Finke R, Spranger J et al. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 Tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014:jc20142648.
133. Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone--dependent Cushing›s syndrome. The New England Journal of Medicine. 1999;341(21):1577-81.
134. Oki K, Yamane K, Nakanishi S, Nakashima R, Jitsuiki K, Kohno N. Improvement of hypercortisolism by beta-blocker therapy in subclinical Cushing›s syndrome associated with ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia. Endocrine. 2009;36(3):372-6.
135. Verma A, Mohan S, Gupta A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia: imaging findings of a rare condition: a case report. Abdominal Imaging. 2008;33(2):225-9.
136. Alencar GA, Fragoso MC, Yamaga LY, Lerario AM, Mendonca BB. (18)F-FDG-PET/CT imaging of ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH) demonstrating increased (18)F-FDG uptake. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011;96(11):3300-1.
137. Cavalcante IP, Zerbini MC, Alencar GA, Mariani BP, Buchpiguel CA, Almeida MQ et al. High 18F-FDG uptake in PMAH correlated with normal expression of Glut1, HK1, HK2, and HK3. Acta Radiologica. 2015.
138. Lamas C, Alfaro JJ, Lucas T, Lecumberri B, Barcelo B, Estrada J. Is unilateral adrenalectomy an alternative treatment for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia? Long-term follow-up of four cases. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2002;146(2):237-40.
139. Ekman B, Fitts D, Marelli C, Murray RD, Quinkler M, Zelissen PM. European Adrenal Insufficiency Registry (EU-AIR): a comparative observational study of glucocorticoid replacement therapy. BMC Endocrine Disorders. 2014;14:40.
140. Alencar GA, Fragoso MCBV. A 49-year-old woman presenting with bilateral adrenal masses. In: Wartofsky L, editor. Diagnostic dilemmas: images in endocrinology. 2.ed. Chevy Chase: The Endocrine Society; 2013. p. 124-7.
141. Allolio B. Extensive Expertise in Endocrinology: Adrenal crisis. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2015;172(3):R115-R24.
142. de Miguel V, Redal MA, Viale ML, Kahan M, Glerean M, Beskow A et al. Aberrant expression of glucagon receptors in adrenal glands of a patient with Cushing's syndrome and ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. Medicina. 2010;70(3):254-6.
143. Omori N, Nomura K, Omori K, Takano K, Obara T. Rational, effective metyrapone treatment of ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH). Endocrine Journal. 2001;48(6):665-9.
144. Kobayashi T, Miwa T, Kan K, Takeda M, Sakai H, Kanazawa A et al. Usefulness and limitations of unilateral adrenalectomy for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia in a patient with poor glycemic control. Internal Medicine. 2012;51(13):1709-13.
145. Nagai M, Narita I, Omori K, Komura S, Arakawa M. Adrenocorticotropic hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia treated with mitotane. Internal Medicine. 1999;38(12):969-73.
146. Obata Y, Yamada Y, Baden MY, Hosokawa Y, Saisho K, Tamba S et al. Long-term efficacy of trilostane for Cushing's syndrome due to adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. Internal Medicine. 2011;50(21):2621-5.

19 Feocromocitomas e Paragangliomas

Maria Adelaide Albergaria Pereira
Daniel Soares Freire

SUMÁRIO

Definição e prevalência

Feocromocitomas (FEO) e paragangliomas (PGL) são tumores neuroendócrinos raros que se originam em células derivadas da crista neural, distribuídas ao longo da medula espinal e na glândula adrenal. São tumores, em geral, produtores de catecolaminas e responsáveis por quadro clínico de hipertensão arterial e outros sintomas decorrentes do excesso desses hormônios. Em 2004, a Organização Mundial de Saúde denominou FEO os tumores de localização adrenal e PGL os extra-adrenais. Os PGL, assim definidos, podem ter origem simpática, semelhante aos tumores da medula adrenal, ou parassimpática. Os de origem simpática se localizam, em geral, nas cadeias paravertebrais toracoabdominal e pélvica, na bexiga e no órgão de Zuckerkandl (pequeno conglomerado de tecido cromafim localizado na região periaórtica, na altura da emergência das artérias ilíacas), enquanto aqueles de origem parassimpática localizam-se no território cervical e base do crânio, na vizinhança de artérias e nervos (carótida, jugular, nervos vagais e timpânicos). FEO e PGL são também chamados de tumores de células cromafins, nome que se refere à cor marrom escura que o tecido tumoral apresenta após coloração com sais de cromo e decorrente da oxidação das catecolaminas. Os FEO e PGL simpáticos são, em geral, tumores funcionantes, enquanto os PGL parassimpáticos são tumores não funcionantes[1-5].

Estimava-se que apenas 0,1% dos pacientes hipertensos fossem portadores de FEO/PGL. Entretanto, avaliações de populações de hipertensos, de material de autópsia e de pacientes portadores de incidentalomas adrenais têm demonstrado uma prevalência um pouco maior dessa doença[6,7]. Estudos de autópsia demonstram que muitos tumores não diagnosticados durante a vida, porque eram assintomáticos ou não foram devidamente investigados, podem ser responsáveis pelo óbito do paciente[8]. Embora os FEO/PGL representem uma causa rara de hipertensão, seu diagnóstico é de fundamental importância, pois esses tumores se associam a crises adrenérgicas de grande morbidade e mortalidade cardiovasculares, de tal forma que sua não identificação pode ser fatal para o paciente; o diagnóstico oferece oportunidade de cura cirúrgica da hipertensão arterial; cerca de 10 a 20% dos tumores são malignos e sua descoberta precoce pode evitar evolução metastática; e a detecção de FEO/PGL pode levar ao diagnóstico de doenças genéticas com herança autossômica dominante associadas a outros tumores e isso permite o rastreamento de outras neoplasias e de síndromes familiares.

O Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC-FMUSP realizou um estudo retrospectivo de 170 casos desses tumores atendidos nesse hospital nos últimos 32 anos. Neste capítulo são apresentados os dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e evolutivos desses pacientes e, sempre que necessário, referências da literatura foram incluídas.

Quadro clínico

O tumor ocorre em todas as faixas etárias, embora seja uma doença mais frequente na vida adulta, preferencialmente, entre a 3ª e 4ª décadas de vida. Na presente casuística, a idade dos pacientes variou de 8 a 79 anos, sem predomínio evidente de um gênero, sendo 55,1% dos pacientes do sexo feminino e 44,9% do sexo masculino (Fi-

gura 1). É interessante observar que os feocromocitomas detectados na investigação de incidentalomas adrenais ocorrem em uma faixa etária mais avançada. A quase totalidade dos pacientes (86%) era da raça branca, com apenas 11% da raça negra e 3% da raça amarela.

A história clínica teve duração variável de seis dias a 24 anos com média de 4 a 4,5 anos. Portanto, queixas clínicas de duração prolongada não devem afastar a possibilidade do diagnóstico desse tumor.

A maioria dos sintomas e sinais apresentados pelos pacientes é consequência direta dos efeitos cardiovasculares, metabólicos e viscerais das catecolaminas, embora nem sempre seja possível correlacionar o quadro clínico com as concentrações plasmáticas desses hormônios[9]. Em pacientes com FEO/PGL o sistema nervoso simpático (SNS) está repleto de catecolaminas circulantes e sua ativação fisiológica pode explicar parte da dissociação entre as catecolaminas circulantes e a pressão arterial, e também justifica por que fatores que atuam no sistema nervoso central (hipoglicemia, estresse, anestesia etc.) podem provocar crises de hipertensão arterial em pacientes com esses tumores[9-11].

Dos 170 pacientes estudados, 126 (74%) apresentaram síndrome hiperadrenérgica e 40 (24%) não a manifestaram. Em quatro casos (2%), o resgate da história clínica não foi possível.

A síndrome hiperadrenérgica foi definida como hipertensão arterial associada ou não a outros sintomas e sinais dependentes da produção tumoral de catecolaminas. Dos 126 pacientes, 73% apresentaram hipertensão arterial mantida, à qual se somavam crises adrenérgicas com elevação adicional da pressão arterial; 18% tinham apenas hipertensão arterial mantida sem crises; e 9% manifestaram paroxismos adrenérgicos com valores de pressão arterial normais nos períodos intercrises. Um dado clínico característico do feocromocitoma é a labilidade da hipertensão arterial, mesmo em pacientes portadores de hipertensão mantida.

Os principais sintomas reportados durante as crises foram palpitação (78%), sudorese (77%) e cefaleia (72%) (Figura 2). Portanto, a ocorrência de paroxismos de hipertensão arterial associados a sudorese, cefaleia e/ou palpitação é bastante sugestiva da presença do tumor e tem elevado valor preditivo para esse diagnóstico. Emagrecimento significativo foi detectado em 42% dos pacientes da casuística. Outros sintomas e/ou sinais, em ordem decrescente de frequência, foram: náuseas, palidez, tremores, tontura, dor abdominal, vômitos, dispneia, dor torácica (tipo angina), embaçamento visual, convulsão, *flushing* (vermelhidão com afogueamento), poliúria pós-crise, urticária, acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCh), calafrios, dor óssea etc. Sintomas como nervosismo e ansiedade foram, frequentemente, relatados durante os paroxismos.

O paciente que desenvolveu AVCh exemplifica a alta morbidade dos paroxismos adrenérgicos. É interessante notar que rubor facial foi observado em um caso e reação de tipo urticariforme em outro. As reações do tipo *flushing* são consideradas raras na presença de feocromocitoma, sendo que, na maioria das vezes, o que ocorre é palidez e, ocasionalmente, cianose decorrentes da vasoconstrição periférica. Entretanto, em algumas circunstâncias, pode haver aumento de fluxo sanguíneo para a pele, devido à liberação de substâncias vasodilatadoras (p.ex., histamina) pelo tumor ou à vasodilatação reativa que se segue à vasoconstrição prévia. Além dessa sintomatologia, obstipação intestinal e perda de peso foram dados frequentemente relatados na história clínica. Outro sintoma incomum é febre acompanhada de neutrofilia e ativação de marcadores inflamatórios[12]. Mesmo na ausência de febre, situação rara dessa casuística, não é incomum os pacientes apresentarem leucocitose e provas de fase aguda positivas.

Os paroxismos adrenérgicos ocorreram com uma frequência variável, de esporádicos a várias vezes por dia; a duração de cada episódio também variou de minutos a horas, sendo, em geral, menor que 15 minutos. Essas crises podem ser desencadeadas por inúmeros fatores, como palpação abdominal, aumento da pressão abdominal (parto, evacuação), micção (particularmente os feocromocitomas vesicais), uso de drogas (metoclopramida, quimioterápicos, glucagon) e distúrbios emocionais. Não foi

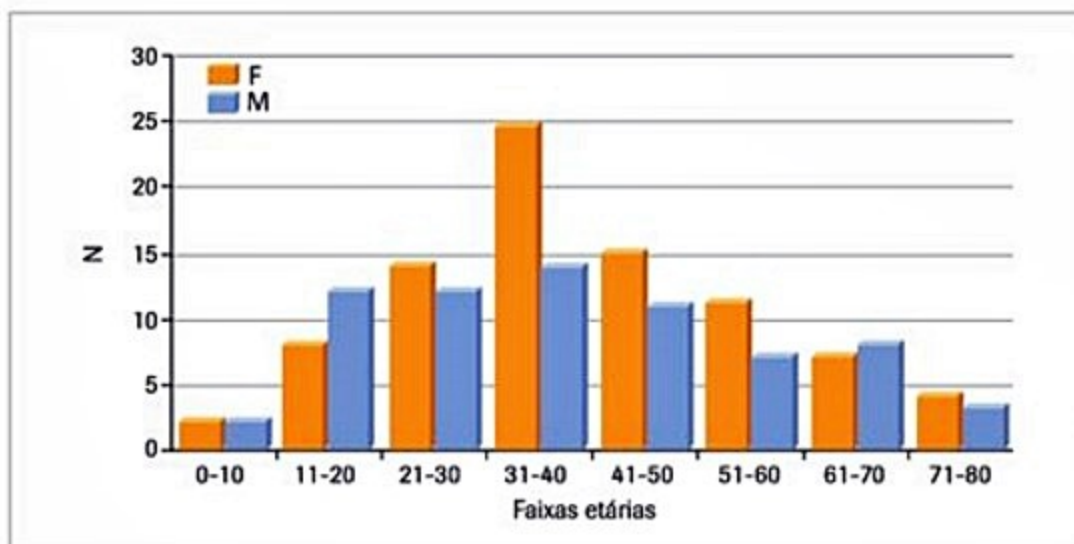



Figura 1. Distribuição dos pacientes com feocromocitomas e paragangliomas de acordo com as faixas etárias. F, feminino; M, masculino; N, número de pacientes. Fonte: Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

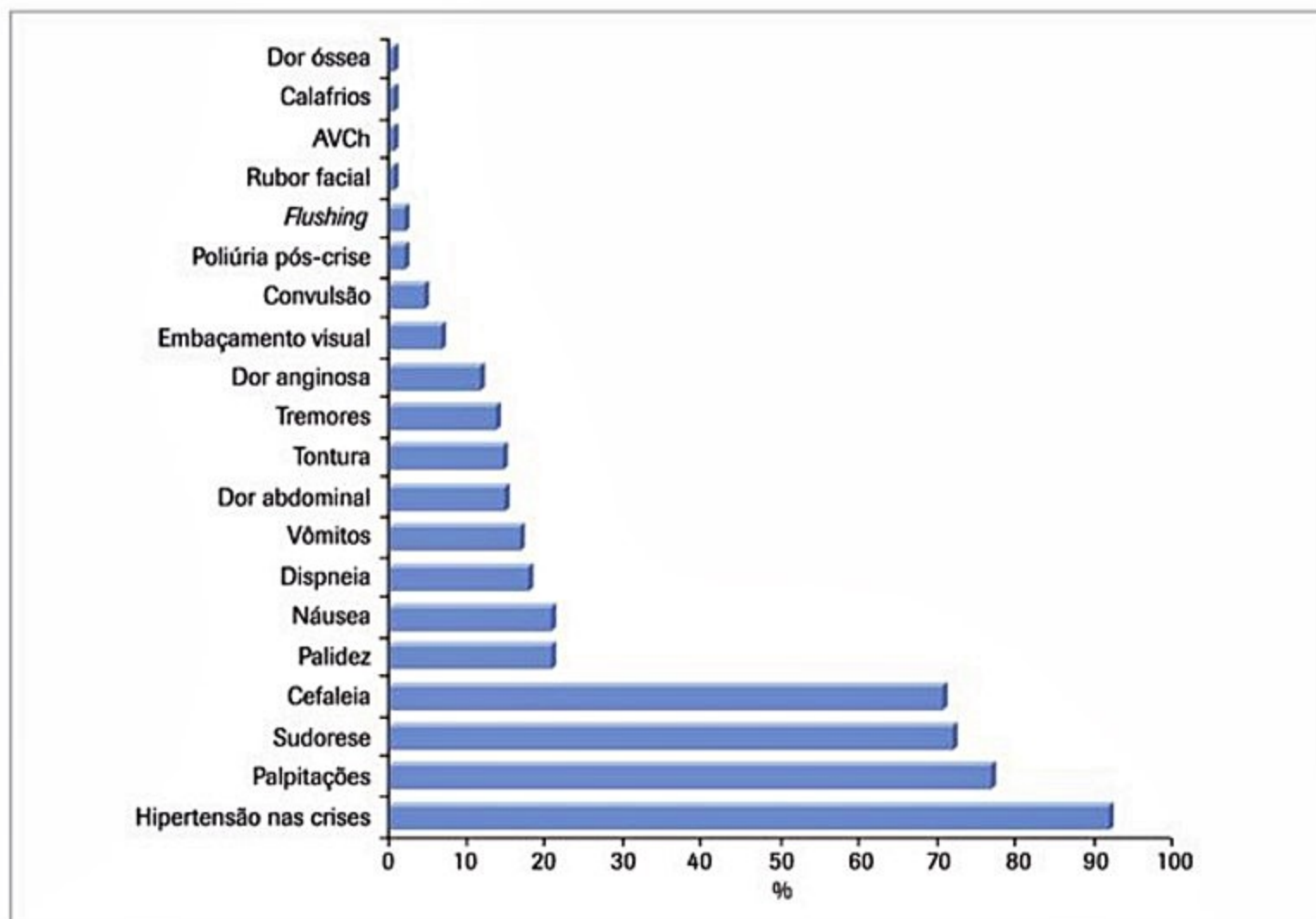



Figura 2. Sinais e sintomas de feocromocitomas e paragangliomas em pacientes do HCFMUSP.

possível a identificação do fator desencadeante da crise na maioria dos pacientes estudados.

Embora sinais e sintomas decorrentes do excesso de catecolaminas dominem o quadro clínico, isso nem sempre acontece. Um proporção cada vez maior desses tumores são descobertos incidentalmente, durante procedimentos de imagem realizados por outras suspeitas clínicas e durante a investigação radiológica do tumor em pacientes assintomáticos portadores de mutação germinativa nos genes associados a FEO/PGL. Por outro lado, os tumores podem produzir outros peptídios e aminas, incluindo peptídio intestinal vasoativo (VIP), somatostatina, calcitonina, vasopressina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), histamina, serotonina, eritropoietina, peptídio relacionado ao paratormônio (PTHrP) etc. Embora algumas dessas substâncias possam modular, ou mesmo neutralizar, o efeito das catecolaminas, a sua produção, em geral, não tem tradução clínica, revelando-se apenas em estudos imuno-histoquímicos do tumor. Entretanto, a sua produção pode dominar o quadro clínico ou introduzir um sinal ou sintoma pouco usual. Exemplos disso são tumores produtores de outras aminas vasoativas que provocam quadros alérgicos e tendência a hipotensão postural, de ACTH que levam a síndrome de Cushing, de fatores eritropoiéticos com consequente policitemia e de PTHrP que provocam hipercalcemia[13-16]. Ocasionalmente, os FEO/PGL podem se apresentar com sintomas e sinais decorrentes do crescimento do tumor ou da presença de metástases.

Dos pacientes avaliados sem síndrome hiperadrenérgica (n = 40), o diagnóstico de feocromocitoma foi feito nas seguintes situações: na investigação de incidentaloma adrenal (35%); no rastreamento de síndromes genéticas (35%); durante rastreamento de metástases (10%); na pesquisa de neoplasias em pacientes com dor abdominal ou síndrome consumptiva (7,5%); na investigação de síndrome de Cushing dependente de ACTH (5%); na avaliação de nódulo cervical (5%); na investigação de paciente com diarreia portador de tumor adrenal produtor de VIP (2,5%).

No exame físico, além da hipertensão arterial presente em 96% dos pacientes e dos sinais presentes nas crises adrenérgicas, observou-se hipotensão arterial postural em 39% dos casos nos quais esse dado foi pesquisado. As explicações para a ocorrência desse fenômeno são: diminuição da volemia decorrente da vasoconstrição mantida e da sudorese persistente; diminuição da sensibilidade e do número dos receptores adrenérgicos devido à produção elevada de catecolaminas (*downregulation*); e produção de substâncias vasodilatadoras. A maioria absoluta dos pacientes é constituída por hipertensos, mesmo aqueles com hipotensão postural importante. Excepcionalmente, paroxismos adrenérgicos cursam com

pressão arterial diastólica normal ou diminuída; essa condição tem sido descrita, raramente, nos tumores que produzem apenas, ou predominantemente, adrenalina. Poucos pacientes apresentam cardiomegalia e sinais de insuficiência cardíaca congestiva. Entretanto, anormalidades eletrocardiográficas, como alterações da repolarização e sobrecarga ventricular esquerda ocorreram com frequência. O comprometimento cardíaco no feocromocitoma se deve ao aumento da pós-carga (miocardiopatia hipertensiva), à injúria miocárdica devido ao efeito lesivo direto das catecolaminas na musculatura cardíaca e à isquemia decorrente da vasoconstrição. É importante considerar que insuficiência cardíaca grave e mesmo choque cardiogênico podem ser uma forma de apresentação do FEO/PGL e esse diagnóstico é de fundamental importância para o tratamento apropriado dessa condição[17,18].

Os tumores malignos podem se apresentar como massa palpável no abdome e isso foi observado em três pacientes do grupo avaliado. O exame do fundo de olho revelou anormalidades relacionadas à hipertensão (aumento do reflexo dorsal, estreitamento arteriolar etc.) em 51% dos pacientes; apenas um paciente, cujo quadro clínico era de acidente vascular cerebral hemorrágico, apresentava edema de papila bilateral. Um sinal mencionado com relativa frequência na literatura e que foi observado em apenas um dos pacientes é a febre. Este sinal merece destaque porque pode ser acompanhado de neutrofilia, também decorrente da produção excessiva de catecolaminas, principalmente adrenalina e, nesses casos, a hipótese de infecção é quase sempre aventada desviando-se a atenção do diagnóstico de feocromocitoma[12,19].

É importante lembrar a associação existente, embora ainda não totalmente explicada, entre FEO/PGL e calculose biliar. Esse diagnóstico deve ser feito, de preferência, antes da retirada do tumor, já que a correção dos dois problemas pode ser realizada no mesmo tempo cirúrgico naqueles pacientes com tumor na adrenal direita. Dos 170 pacientes da casuística, oito (5%) apresentavam calculose biliar.

Diagnóstico

O diagnóstico de FEO/PGL pode ser dividido em três etapas: clínica, bioquímica e topográfica.

Diagnóstico clínico

A suspeita clínica de FEO/PGL, embora seja facilmente levantada nos pacientes com quadro clínico característico, pode não ser cogitada nos casos atípicos ou assintomáticos, e o tumor pode não ser detectado, com consequências por vezes letais para o paciente. A fim de evitar essa ocorrência, o médico deve proceder às investigações necessárias que excluam ou confirmem a existência desses tumores, mesmo quando a probabilidade de sua existência seja remota.

No diagnóstico diferencial de feocromocitoma é necessário considerar várias condições clínicas: hipertensão arterial essencial, ansiedade, síndrome do pânico, hiperplasia adrenomedular primária, hipertireoidismo, taquicardia paroxística, menopausa, enxaqueca, lesão intracraniana, epilepsia diencefálica, eclâmpsia ou pré-eclâmpsia, hipertensão por inibidores da monoaminoxidase (MAO), hipoglicemia, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, infecções agudas, falência barorreflexa, ingestão de drogas (anfetamina, cocaína, ácido lisérgico, efedrina, fenilpropanolamina), suspensão de clonidina, insônia familiar fatal e outras. Embora a maioria dessas doenças possa ser facilmente identificada ou excluída pela história clínica e por exames laboratoriais corriqueiros, algumas requerem o diagnóstico diferencial com FEO/PGL.

A condição clínica de hiperatividade adrenérgica com avaliação laboratorial sugestiva de FEO/PGL, mas sem evidência topográfica de tumor, é chamada de pseudofeocromocitoma[20-22]. Este pode ser primário ou secundário a várias doenças como hipoglicemia, epilepsia, deficiência de barorreflexo ou ao uso de drogas (cocaína). O pseudofeocromocitoma primário representa uma ativação do SNS associada, em geral, a fator desencadeante emocional (ataques de pânico e ansiedade), que o paciente pode ou não referir. Frequentemente o paciente tem elevações nas concentrações de catecolaminas plasmáticas no período da crise, mas comumente tem catecolaminas e metabólitos urinários normais, porque a liberação do hormônio não é tônica.

Outra condição com quadro clínico e laboratorial muito semelhante ao feocromocitoma é a falência barorreflexa. Em condições normais, a ativação central do SNS leva à hipertensão arterial com consequente estimulação de barorreceptores, localizados nos grandes vasos da região cervical, e geração de arco reflexo que atenua o estímulo simpático central, com correção da pressão arterial. Na disfunção dos barorreceptores provocada por cirurgia e/ou radioterapia em região cervical ou, mais raramente, idiopática, esses fenômenos não ocorrem e o organismo fica exposto à ativação simpática que não pode ser adequadamente contida[23,24]. A estimulação constante do SNS pode causar, além dos sintomas adrenérgicos, hiperplasia secundária da medula adrenal, que nada mais é do que o corpo celular de um neurônio pós-ganglionar simpático. O diagnóstico dessa entidade só pode ser feito quando excluída, com certeza, a possibilidade de FEO/PGL. O sistema simpático também está hiperativo em todos os pacientes portadores de FEO/PGL produtores de catecolaminas e, consequentemente, também pode haver hiperplasia medular em casos de PGL. Portanto, pacientes com deficiência de barorreflexo ou com PGL funcionantes podem apresentar hiperplasia medular secundária à estimulação constante do SNS. É interessante analisar essas duas possibilidades em pacientes nos quais não foi possível a identificação topográfica do tumor antes de se considerar o diagnóstico de hiperplasia medular primária, uma doença que, embora possa ocorrer, é extremamente rara[25-27].

Diagnóstico bioquímico

Qualquer paciente que tenha manifestações, mesmo que sutis, da presença do tumor, deve ser selecionado para

o rastreamento bioquímico de FEO/PGL. Os pacientes que requerem, obrigatoriamente, a investigação bioquímica são aqueles com: paroxismos de palpitações, cefaleia e sudorese, com ou sem hipertensão arterial; história familiar de feocromocitoma, com manifestações das síndromes genéticas ou com familiares portadores dessas síndromes (NEM 2A, VHL, NF1 e paragangliomas familiais etc.); incidentaloma adrenal; crises de hipertensão, arritmias motivadas por intubação, cirurgia, anestesia ou parto, ou com hipotensão arterial inexplicável após cirurgia; crises de hipertensão arterial ou paroxismos adrenérgicos desencadeados por coito, micção, exercícios, mudança de posição; crises de hipertensão arterial ou paroxismos adrenérgicos desencadeados pelo uso de drogas (betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos, fenotiazínicos, histamina, glucagon, tiramina, TRH, ACTH, quimioterápicos, corticoides); hipertensão arterial grave (definida como mau controle com ao menos três drogas anti-hipertensivas); hipertensão com hipotensão postural; hipertensão lábil ou paroxística associada a taquicardia; hipertensão associada a diabete melito atípica (paciente magro, sem história familiar de diabete tipo 2); miocardiopatia ou anormalidades eletrocardiográficas inexplicáveis; hipertensão associada a obstipação intestinal grave; e, finalmente, febre e leucocitose sem infecção aparente[28].

O objetivo da avaliação laboratorial em pacientes com FEO/PGL é demonstrar a produção excessiva das catecolaminas noradrenalina (NA), adrenalina (A) e dopamina (DA). Na grande maioria das vezes, isso é possível por meio da determinação das catecolaminas e dos seus metabólitos no plasma ou na urina.

Para se entender melhor essa avaliação, é conveniente fazer uma breve revisão sobre a síntese e o metabolismo das catecolaminas. Esses compostos são sintetizados no interior das células adrenérgicas a partir do aminoácido tirosina, por meio de processos sequenciais de hidroxilação e descarboxilação, sendo a enzima limitante dessa cadeia biossintética a tirosina hidroxilase (TH). A DA é precursora dos principais hormônios, NA e A. Nos neurônios pós-ganglionares simpáticos, a NA é o produto final da biossíntese das catecolaminas. Na medula da adrenal, a presença da enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferase (PNMT) catalisa a conversão de NA em A; essa enzima, de localização citoplasmática, está presente na medula adrenal e, em quantidades mínimas, em outros tecidos como miocárdio e cérebro. Por esse motivo, os tumores que produzem adrenalina localizam-se, em geral, na adrenal, sendo excepcional a sua localização extra-adrenal.

As catecolaminas são metabolizadas até produtos biologicamente inativos por processos de oxidação e metilação, sendo o primeiro catalisado pela enzima monoaminoxidase (MAO), e o segundo pela catecol-*O*-metiltransferase (COMT). Existem duas possibilidades para o metabolismo das catecolaminas. Inicialmente, NA e A podem ser *O*-metiladas e convertidas a normetanefrina (NMn) e metanefrina (Mn), respectivamente. A ação da COMT sobre a DA a converte no composto metoxitiramina (MTY). A seguir elas serão oxidadas pela MAO, dando origem, após alguns passos intermediários, ao ácido vanilmandélico (VMA). Alternativamente, as catecolaminas podem ser primariamente oxidadas pela MAO, dando origem ao 3-4-di-hidroximandélico que se converterá em 3-metoxi,4-hidroxifenilglicol pela ação da COMT; no fígado este será convertido em VMA, que é o produto final do catabolismo das catecolaminas, independentemente da via utilizada[29] (Figura 3).

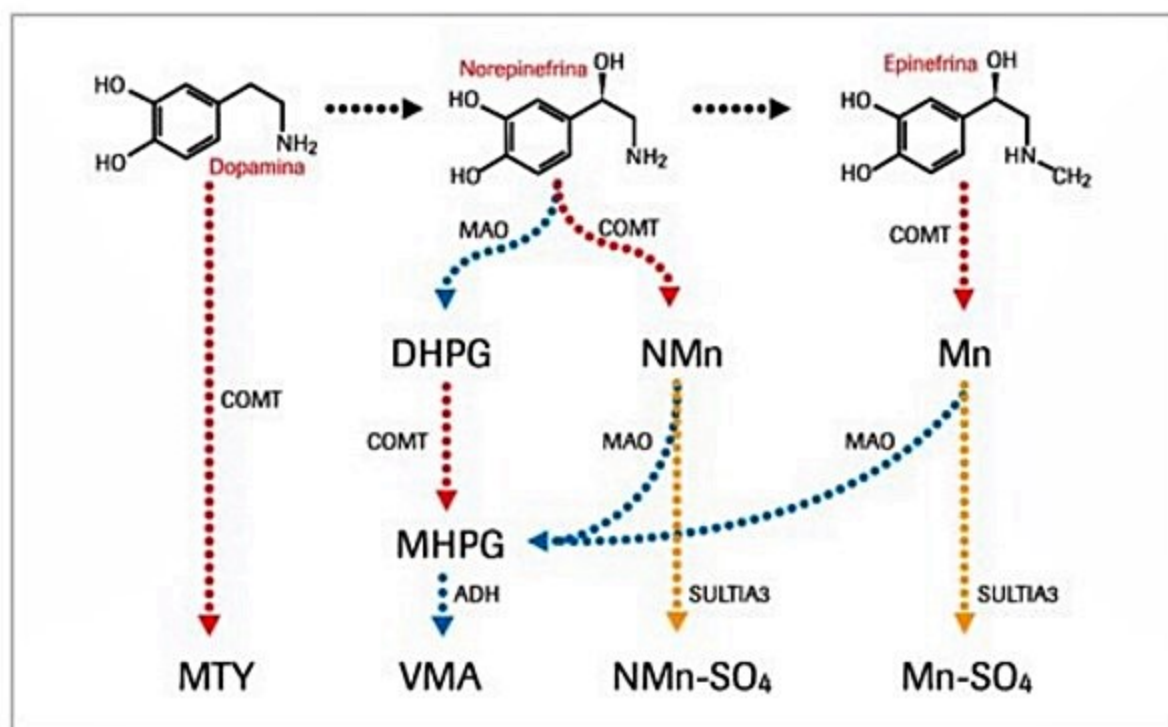



Figura 3. Vias de metabolização das catecolaminas. COMT, catecol-*O*-metiltransferase; MAO, monoaminoxidase; DHPG, 3,4-di-hidroxifenilglicol; MHPG, 3-metoxi,4-hidroxifenilglicol; NMn, normetanefrina; Mn, metanefrina; MTY, metoxitiramina; VMA, ácido vanilmandélico; ADH, aldeído desidrogenase; SULTIA3, sulfotransferase; NMn-SO_4, normetanefrina sulfatada; Mn-SO_4, metanefrina sulfatada.

As células cromafins expressam a enzima COMT, o que possibilita a metabolização da catecolaminas em Mn, NMn e MTY. Dessa forma, o tumor pode iniciar a metabolização das catecolaminas em seus produtos intermediários inativos, antes da liberação das primeiras. Por esse motivo, a determinação desses compostos no plasma tem sensibilidade maior no diagnóstico bioquímico de FEO/PGL e permite que ele seja feito mesmo em pacientes assintomáticos[2,4,5,30-33].

Em indivíduos normais, a A representa 80 a 85% das catecolaminas produzidas pela medula adrenal, o restante correspondendo a NA. A adrenal produz quantidades maiores de NA somente em situações de estresse intenso. Em contrapartida, em indivíduos com FEO/PGL, a produção de NA é, na maioria dos casos, superior à produção de A.

Alguns fatores devem ser considerados durante a avaliação laboratorial:

- Os tumores são heterogêneos e têm padrões qualitativos variáveis de secreção. Embora a maioria dos tumores secrete, preferencialmente, NA, alguns podem secretar apenas A. Alguns tumores não secretam o hormônio ativo, mas, apenas, as metanefrinas, enquanto outros não metabolizam as catecolaminas e secretam os hormônios ativos e não seus metabólitos. Portanto, é interessante que se faça a determinação de pelo menos um metabólito (preferencialmente a NMn) e de uma catecolamina (preferencialmente a NA).
- Os tumores apresentam variações temporais na sua secreção. Assim, a determinação das catecolaminas em um período de normotensão e ausência de sintomas pode não detectar a sua hiperprodução. É o caso daqueles tumores raros, com produção verdadeiramente episódica de catecolaminas. Entretanto, a maioria dos tumores produz quantidades excessivas de catecolaminas, mesmo nos intervalos assintomáticos. A utilização de amostras de urina coletadas durante intervalos de tempo menores ou mesmo a determinação de catecolaminas e, principalmente, de metanefrinas plasmáticas em períodos assintomáticos ou de normotensão, não reduzem, de maneira significativa, a sensibilidade dos testes. Nos poucos casos de secreção hormonal episódica, a determinação das catecolaminas em amostras de urina ou sangue coletadas após a crise adrenérgica pode ter valor diagnóstico.
- Medicações podem interferir com as concentrações plasmáticas e urinárias das catecolaminas. Os principais medicamentos que aumentam as concentrações das catecolaminas e seus metabólitos são os antidepressivos tricíclicos, anfetaminas, buspirona (aumenta metanefrinas urinárias) e benzodiazepínicos. Inibidores da MAO elevam as catecolaminas e metanefrinas e diminuem o VMA, enquanto a fenoxibenzamina e os betabloqueadores aumentam as catecolaminas e metanefrinas. Esses medicamentos devem ser interrompidos pelo menos duas semanas antes da avaliação. Medicamentos alternativos para tratamento da hipertensão são bloqueadores de canais de cálcio e bloqueadores de receptores adrenérgicos. Agentes como L-DOPA, diuréticos, descongestionantes nasais e alfametildopa também devem ser interrompidos. O paracetamol interfere com a dosagem das metanefrinas aumentando os seus valores; esta droga deve se interrompida por um período mínimo de cinco dias antes da coleta da amostra. Alguns compostos radiopacos, usados em meio de contraste, como a metilglucamina, podem diminuir as concentrações de metanefrinas urinárias.
- As catecolaminas plasmáticas devem ser coletadas em repouso, pelo menos 20 minutos após a venopunção. As determinações urinárias de NA, A, metanefrinas e VMA são feitas, em geral, em amostras de urina coletadas durante 24 horas. Para aferir a qualidade da coleta, é necessário que o valor da creatinina urinária seja determinado concomitantemente.
- Uma grande variedade de condições estressantes (insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, hipoglicemia, hipotensão, hipertensão intracraniana, hipóxia, acidose, pseudofeocromocitoma etc.) pode elevar as catecolaminas plasmáticas, o que torna bastante problemático o diagnóstico do tumor em tais situações. Idealmente, a condição clínica grave deve ser compensada antes da realização do exame.
- Embora o tumor seja, na maioria das vezes, produtor de catecolaminas, ele pode produzir outros hormônios, aminas e peptídios.
- Finalmente, é preciso considerar que as catecolaminas (principalmente noradrenalina e normetanefrina) se elevam em indivíduos com idade mais avançada.

Em função de todos esses fatos, nenhum teste bioquímico tem acurácia de 100% no diagnóstico de feocromocitoma[34-36].

As determinações mais frequentemente realizadas para o diagnóstico de FEO/PGL são: catecolaminas e metanefrinas livres fracionadas plasmáticas (NA, A, DA, NMn e Mn), catecolaminas urinárias (NA, A, DA), metanefrinas urinárias totais ou fracionadas (NMn e Mn) e VMA urinário. A determinação das metanefrinas plasmáticas livres (NMn e Mn) é o método mais sensível de diagnóstico. Recomenda-se, para melhor acurácia do diagnóstico bioquímico do feocromocitoma, a combinação de dois dos métodos disponíveis e que cada um deles seja repetido pelo menos duas vezes. A determinação da DA ou do seu metabólito (MTY) pode ser importante para o diagnóstico de tumores raros que secretam predominantemente este hormônio. Esses tumores, em geral, não são associados aos sintomas cardiovasculares clássicos e são, frequentemente, extra-adrenais e malignos[37,38].

As recomendações atuais para o diagnóstico bioquímico de FEO/PGL baseiam-se, inicialmente, nas determinações de metanefrinas totais ou, preferencialmente, fracionadas no sangue ou urina de 24 horas, de acordo com a disponibilidade[4]. Valores acima de 3 a 4 vezes o limite superior da normalidade estão associados com 100% de probabilidade da existência do tumor. Valores normais desses compostos excluem o diagnóstico na vigência de hipertensão ou paroxismos, mas não o fazem na ausência de sinais adrenérgicos. Valores intermediários, entre

o limite superior e 3 a 4 vezes acima dele, estão na "zona cinzenta" e podem representar resultados falso-positivos. Uma vez que a NA é produzida normalmente pelos nervos simpáticos e pela medula adrenal, concentrações marginalmente elevadas desse hormônio não indicam, necessariamente, a presença de FEO/PGL e podem expressar, tão somente, atividade aumentada do SNS.

Essa questão relacionada à baixa especificidade pode ser contornada elevando-se o limite superior a partir do qual o teste é considerado como verdadeiro positivo, ou realizando-se o teste de supressão com clonidina. Esse teste tem o objetivo de detectar produção autônoma, tumoral, de catecolaminas e excluir os falso-positivos. É indicado em pacientes hipertensos, com catecolaminas ou metanefrinas plasmáticas pouco elevadas e com diagnóstico clínico duvidoso. Nesse teste, determina-se a noradrenalina ou normetanefrina plasmática antes, 1 e 2 horas após a administração oral de 0,3 mg de clonidina. A droga, um agonista alfa-2 adrenérgico central, atua bloqueando o tônus simpático e, consequentemente, diminuindo a liberação de catecolaminas pelo SNS. No indivíduo sem tumor, observa-se diminuição da NA plasmática (para valores abaixo de 500 pg/mL, ou queda de 50% a partir do basal) e da NMn plasmática (para valores abaixo de 112 pg/mL, ou queda de 40% a partir do basal). No paciente com FEO/PGL, a produção de catecolaminas é autônoma e não sofre a ação do sistema nervoso central. Nesses indivíduos, a administração de clonidina não provoca diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de NA ou NMn, embora possa diminuir a pressão arterial[4,39,40].

Nos pacientes com bioquímica negativa e suspeita clínica de feocromocitoma, recomendava-se o teste de estímulo com glucagon. Este hormônio estimula a produção tumoral de catecolaminas, mas não atua, de forma significativa, na sua liberação normal e, portanto, provoca aumento importante desses compostos apenas em indivíduos portadores de feocromocitoma. Um estudo que avaliou o desempenho do teste do glucagon em pacientes com dosagens normais de catecolaminas e metanefrinas, nos quais o clínico julgou que o diagnóstico de FEO/PGL ainda era possível, sugere que o teste não tem importância no diagnóstico desses pacientes[41].

Alguns compostos, como a cromogranina A (CgA), que são estocados e cossecretados com as catecolaminas, também podem ser úteis na avaliação laboratorial do FEO/PGL. A sua determinação tem boa sensibilidade (65 a 86%) para o diagnóstico desses tumores, mas é pouco específica, sendo muito influenciada pela função renal e pelo uso concomitante de drogas, principalmente os inibidores de bomba de prótons e bloqueadores H_2. O uso dessas drogas deve ser sempre considerado para a interpretação correta do exame[42-44]. Condições clínicas como insuficiência renal, gastrite atrófica e artrite reumatoide também podem elevar a CgA. Nos pacientes com concentrações elevadas de catecolaminas e metanefrinas, porém não indicativas de FEO/PGL ("zona cinzenta"), a presença de CgA elevada pode auxiliar a identificar o portador de tumor.

No HCFMUSP os seguintes exames são utilizados: determinações urinárias (urina de 24 horas) de metanefrinas totais, VMA, NA, A e DA; e determinações plasmáticas de NA, A e DA. Os resultados são apresentados na Figura 4.

Mesmo utilizando dois testes de boa sensibilidade e amplamente disponíveis, como as determinações de catecolaminas e metanefrinas totais urinárias, existe a possibilidade de resultados falso-negativos, que foram mais prevalentes nos indivíduos sem sintomas de excesso de catecolaminas (durante a investigação de incidentalomas adrenais ou o rastreamento bioquímico de membros de famílias com síndromes genéticas associadas a FEO/PGL). Assim, se esses testes forem negativos, mas a suspeita clínica for importante, recomenda-se a realização de exames mais sensíveis, como as metanefrinas urinárias fracionadas ou as metanefrinas plasmáticas livres fracionadas[45]. Não são recomendados os testes do glucagon.

Diagnóstico topográfico

Após o diagnóstico bioquímico do FEO/PGL, e apenas depois dessa confirmação, deve-se iniciar a investigação topográfica do tumor. A decisão quanto à abordagem cirúrgica do FEO/PGL depende da localização do tumor e só pode ser tomada após obtenção de evidências radiológicas, já que ele pode ser adrenal ou extra-adrenal, único ou múltiplo, localizado ou metastático. Como os FEO/PGL são, em geral, tumores grandes, sua identificação com métodos radiológicos convencionais não é difícil, à exceção dos tumores com localizações incomuns.

Como a maioria dos tumores cromafins são FEO e a maioria dos PGL estão no abdome, os primeiros exames para o diagnóstico topográfico são a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) do abdome. Na TC os FEO/PGL se comportam como lesões pobres em conteúdo lipídico (atenuação superior a 10 unidades Hounsfield) e que captam contraste. Na RM, são lesões hipervascularizadas que captam contraste e que exibem, tipicamente, hipersinal nas sequências ponderadas em T2, embora essa característica também esteja presente em carcinomas corticais adrenais e metástases adrenais de outros tumores. Ambos são exames altamente sensíveis na detecção dos tumores adrenais ou abdominais, mas a RM é superior na localização dos extra-adrenais, particularmente os torácicos (intracardíacos)[4,5]. Outra vantagem da RM sobre a TC é que ela não envolve o uso de radiação ionizante e por esse motivo pode ser realizada em gestantes e é mais aconselhável em crianças. A principal limitação dos dois exames é a sua especificidade. O achado de um tumor adrenal em paciente com diagnóstico bioquímico positivo não representa, necessariamente, um feocromocitoma, uma vez que pode se tratar de um incidentaloma não funcionante associado a um tumor extra-adrenal que não foi identificado.

Exames funcionais são mais específicos e podem ser complementares a TC/RM na identificação dos FEO/PGL. Quatro grupos de compostos, que são captados pelas cé-

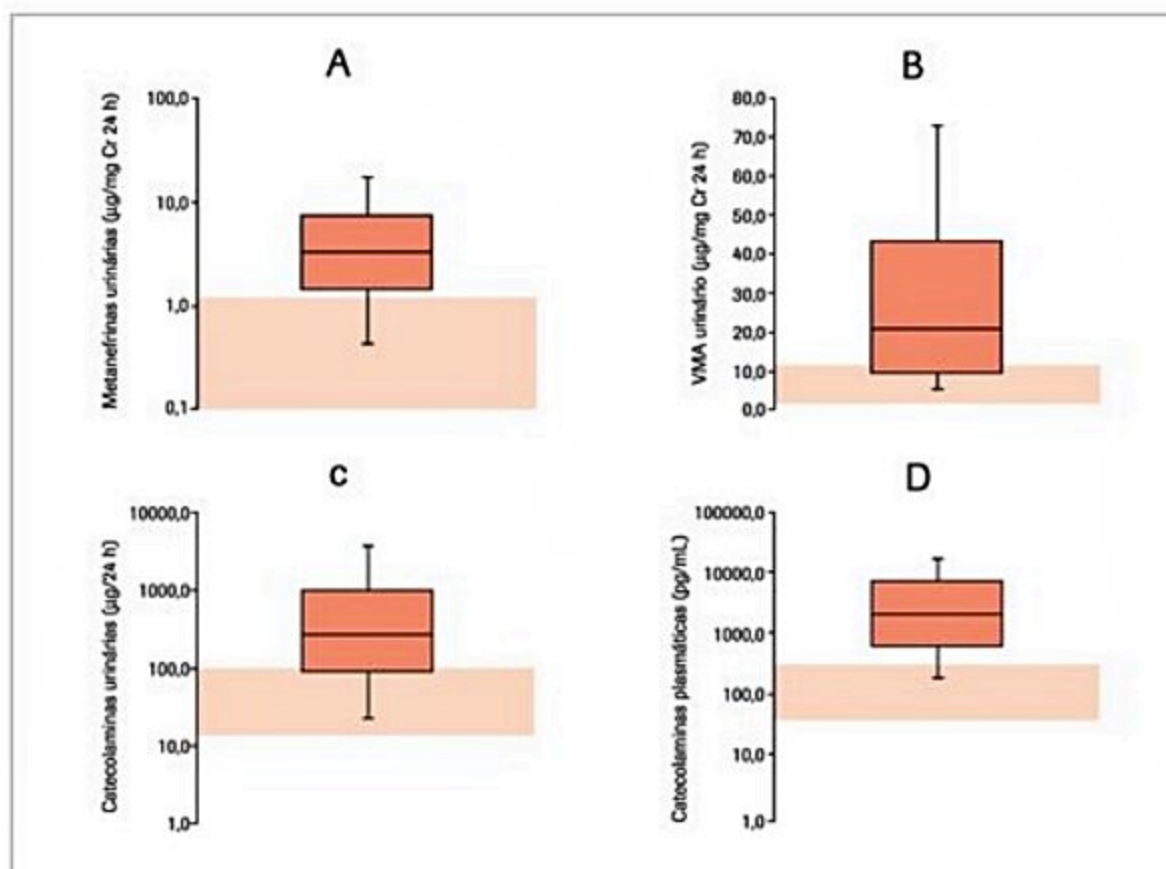



Figura 4. Diagrama de caixa dos exames utilizados para o diagnóstico de 170 pacientes com FEO/PGL atendidos no HCFMUSP. A barra transversal representa a mediana, as caixas representam os percentis p25 e p75 e as barras de erro os percentis p5 e p95. As áreas em azul representam os valores da normalidade (VN). (A) Mn urinárias totais (média ± DP = 6,0 ± 7,5 mg/mg Cr 24 h; mediana = 3,3 mg/mg Cr 24 h; VN = 0,05-1,2 mg/mg Cr 24 h). (B) VMA urinário de 24 horas (média ± DP = 28,5 ± 22,5 mg/24 h; mediana = 21,3 mg/24 h; VN = 2-12 mg/24 h). (C) catecolaminas urinárias (A e NA) (média ± DP = 954 ± 1642 mg/24 h; mediana = 273 mg/24 h; VN = 20-100 mg/24 h). (D) catecolaminas plasmáticas (A e NA) (média ± DP = 5446 ± 8468 pg/mL; mediana = 2288 pg/mL; VN = 40-343 pg/mL).

lulas cromafins, podem ser marcados radioativamente e utilizados para localizar os tumores:

- Catecolaminas ou análogos de catecolaminas marcadas com diversos compostos radioativos [$^{123/131}$I-metaiodobenzilguanidina ($^{123/131}$I-*m*IBG), ^{11}C-epinefrina, ^{11}C-hidroxiefedrina, ^{11}C-fenilefrina, ^{18}F-dopamina, ^{11}C-isoproterenol e ^{11}C-isoprenalina].
- Precursor de catecolaminas [^{18}F/^{11}C-di-hidroxifenilalanina (^{18}F/^{11}C-DOPA)].
- Análogos de somatostatina (^{123}I-Tyr3-octreotida, ^{111}In-DOTATOC, ^{90}Y-DOTATOC, ^{86}Y-DOTATOC, ^{114m}In-octreotida, ^{68}Ga-DOTATOC, ^{90}Y-DOTA-lanreotida, ^{111}In-DOTA-lanreotida e ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-octreotida); os FEO/PGL podem expressar receptores de somatostatina (SSTR), especialmente os subtipos SST2, SST3 e SST5, o que permite o uso de análogos da somatostatina marcados radioativamente, principalmente o ^{111}In-DTPA-octreotida (OctreoScan®) e o ^{68}Ga-DOTATOC.
- ^{18}F-fluordeoxiglicose (^{18}F-FDG): o uso da PET/CT com ^{18}F-FDG se baseia no elevado metabolismo glicolítico apresentado pelos FEO/PGL.

De todos os compostos disponíveis, a $^{123/131}$I-*m*IBG é o mais utilizado nos estudos funcionais. Por ser um análogo da NA, ela é captada pelos tecidos que expressam transportadores de catecolaminas e concentrada nas vesículas adrenérgicas. Desse modo, esse composto é utilizado rotineiramente para diagnóstico topográfico dos FEO/PGL[4,46-48]. A vantagem do mapeamento com *m*IBG sobre os exames radiológicos convencionais (TC e RM) é que ele fornece um dado funcional além do anatômico e, portanto, é um método mais específico. Para finalidade diagnóstica, a ^{123}I-*m*IBG se mostrou superior à ^{131}I-*m*IBG, resultando em melhor qualidade da imagem e menor irradiação do paciente. Portanto, sempre que disponível, é recomendável o uso da ^{123}I-*m*IBG[49]. Ocasionalmente o método se mostra mais sensível na detecção de PGL multifocais e lesões metastáticas[49,50]. O seu desempenho da pesquisa de corpo inteiro com ^{123}I-*m*IBG varia de acordo com a localização e tamanho dos tumores, sendo maior nos FEO e nos tumores com mais de 5 cm. O exame é menos sensível nos pacientes portadores de mutação no gene da subunidade B da succinato desidrogenase (*SDHB*)[51]. De qualquer forma, ele deve ser utilizado em todo paciente com suspeita de doença maligna porque se o composto for captado pelo tumor, ele pode ser usado no tratamento em doses maiores.

Usualmente, reserva-se o uso dos outros traçadores para os FEO/PGL que não captam *m*IBG, tanto pelo custo do exame, como pela menor disponibilidade desses radiofármacos. Esses exames têm especial utilidade para identificação de doença metastática e localização de tumores extra-adrenais. Nesse cenário, os exames mais utilizados são a cintilografia/SPECT com análogos de somatostatina marcados radioativamente e a PET/CT com ^{18}F-FDG[52,53].

Na identificação topográfica, é preciso lembrar que os tumores esporádicos são, na maioria das vezes, únicos e localizados em uma das glândulas adrenais (FEO). Raramente eles são múltiplos ou bilaterais, e em 10 a 15% dos casos são extra-adrenais (PGL). Em contrapartida, nas síndromes genéticas, os tumores são, com maior frequência, bilaterais, extra-adrenais e múltiplos. Os tumores múltiplos não são, necessariamente, sincrônicos. Assim, como o segundo tumor pode surgir anos após o primeiro, os pacientes com essas síndromes devem ser acompanhados durante toda a vida.

A detecção de tumores múltiplos pode ser problemática, já que após identificação de um tumor o médico pode considerar que o diagnóstico foi completo e não identificar um segundo tumor. Alguns autores recomendam que mesmo após a RM ter identificado um tumor, o mapeamento com $^{131/123}$I-*m*IBG deve ser feito, tanto por ser mais específico, como para a eventual identificação de um segundo ou terceiro tumor. Como foi sugerido por Miskulin *et al.*[54], recomenda-se a realização de exame com *m*IBG antes da cirurgia nas seguintes situações:

- Pacientes com tumores adrenais não típicos em exame de RM.
- Pacientes jovens nos quais é mais frequente a ocorrência de tumores múltiplos.
- Pacientes com paragangliomas nos quais é mais frequente a multifocalidade do tumor.
- Pacientes com síndromes genéticas, como *VHL*, *SDHD* e *SDHB*, nas quais é mais frequente a existência de tumores múltiplos extra-adrenais.

O exame funcional não é necessário nos pacientes com dados clínicos e bioquímicos inquestionáveis de FEO, sem história familiar e com imagem característica de tumor adrenal unilateral com menos de 5 cm na RM. Como a maioria dos pacientes se enquadra nessa categoria, a realização do mapeamento com *m*IBG não é obrigatória em todos os pacientes.

Na casuística do HCFMUSP, os exames utilizados para diagnóstico topográfico de FEO/PGL foram a ultrassonografia (US), RM, TC e cintilografia com ^{131}I-*m*IBG. A US era utilizada principalmente no início da década de 1970, quando a TC não era amplamente disponível e não havia a RM. A sensibilidade dos vários métodos está expressa na Tabela 1. Frequentemente os tumores apresentam densidade tomográfica heterogênea devido à presença de necrose intratumoral (Figura 5a). A RM mostra, em geral, hipersinal nas sequências ponderadas em T2 (Figuras 5b e 5c). A RM se mostrou superior à TC na identificação topográfica dos tumores, especialmente daqueles de localização intracardíaca. Como observado por outros autores, a sensibilidade da $^{131/123}$I-*m*IBG foi mais alta para os FEO em comparação com os PGL. A PET-CT com ^{18}F-FDG foi realizada em apenas dois pacientes com tumores adrenais não metastáticos; o exame foi francamente positivo em um caso e duvidoso no outro.

Tabela 1. Sensibilidade dos exames para localização de FEO/PGL utilizados no HCFMUSP

	US	*m*IBG	TC	RM
Sensibilidade	85%	83,1%	96,6%	100%

US, ultrassonografia; *m*IBG, metaiodobenzilguanidina; TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética.

Em relação à localização tumoral, 84% dos tumores eram FEO, 15% eram PGL e dois pacientes (1%) apresentaram, simultaneamente, FEO e PGL. Feocromocitomas múltiplos ocorreram em 21 pacientes: 19 com tumores adrenais bilaterais e dois com FEO e PGL. Em concordância com os dados da literatura, a maioria dos tumores extra-adrenais estava localizada no abdome, particularmente nas regiões perirrenais, para-aórticas e no órgão de Zuckerkandl. Também foram diagnosticados PGL na bexiga, tórax (intracardíaco e mediastino posterior), pâncreas e pescoço.

O tamanho dos tumores, considerando o valor do seu maior diâmetro na peça cirúrgica, foi de 6,4 ± 4,1 cm (mediana, 5,5 cm; *range*, 1-27 cm) e o peso foi de 235 ± 627 g (mediana, 76,5 g; *range*, 5-4.000 g).

Feocromocitoma associado a síndromes genéticas

Na maioria das vezes, o feocromocitoma é um tumor isolado e esporádico. Entretanto, ele pode se apresentar como uma doença genética, com herança do tipo autossômica dominante de alta penetrância, ocorrendo isoladamente ou associado a outras doenças.

Cerca de 30% dos portadores de FEO/PGL apresentam mutações germinativas em algum gene. Atualmente, são conhecidos pelo menos 13 genes de suscetibilidade. As mutações se aglutinam em dois grandes grupos. No primeiro estão mutações inativadoras de genes supressores de tumor que levam ao desenvolvimento de tumores em decorrência de um estado celular de pseudo-hipóxia, o que conduz a estímulo de vias potencialmente envolvidas na tumorigênese (mutações *VHL* e *SDHx*). No segundo grupo estão as mutações ativadoras de proto-oncogenes, receptores transmembrana da família tirosina quinase, que também levam a crescimento celular (*RET*, *NF1*, *TMEM127* e *MAX*)[5,55-57].

As síndromes genéticas mais comumente associadas ao FEO/PGL são as neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 2A (NEM 2A) e 2B (NEM 2B), a síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), os PGL familiares e a neurofibromatose do tipo 1 (NF1). A NEM 2A é uma síndrome de herança autossômica dominante decorrente de mutações germinativas no proto-oncogene *RET*, situado no cromossomo 10q11[5,58] e nela o FEO se associa ao carcinoma medular de tireoide (CMT) e adenomas de paratireoide. Na NEM 2B, também causada por mutações no *RET*, o FEO se associa ao CMT, ganglioneuromatose intestinal e de mucosa e os pacientes apresentam hábito marfanoide[58]. Nos dois subtipos da NEM 2, o feocromocitoma está presente em 50% e o CMT em aproximadamente 100% dos casos, sendo que este último, em geral, precede ou é

concomitante ao FEO. Os tumores na NEM 2 são adrenais, frequentemente bilaterais e, em geral, benignos e produtores de NA e A.

A síndrome VHL tem herança autossômica dominante e se manifesta por uma variedade de tumores benignos e malignos[5,57,59], como os hemangioblastomas do cérebro e medula espinal, angiomas de retina, carcinomas e cistos renais, cistos e tumores neuroendócrinos de pâncreas e cistoadenomas de epidídimo e ligamento largo. Os FEO/PGL ocorrem em 10 a 20% dos portadores da síndrome. Clinicamente, ela é classificada como tipo 1 (VHL 1), a mais comum e na qual não ocorre feocromocitoma, e tipo 2 (VHL 2), na qual esse tumor pode ocorrer. O VHL 2 ainda é subdividido em três tipos: VHL 2A (pacientes com baixo risco para o desenvolvimento de carcinoma de rim); VHL 2B (pacientes com alto risco para o desenvolvimento de carcinoma de rim); e VHL 2C (pacientes que se apresentam apenas com FEO/PGL). A idade média de apresentação do FEO/PGL no VHL é em torno de 30 anos. Os FEOs são frequentemente bilaterais e podem ocorrer PGL únicos ou múltiplos. Apenas 5% dos tumores são malignos e são produtores apenas de NA[5,57,59].

Mutações nos genes que codificam as várias subunidades da succinato desidrogenase (*SDHx*), complexo de enzimas mitocondriais envolvidas na respiração mitocondrial e no ciclo de Krebs, já foram identificadas em pacientes com paragangliomas familiais. Esta condição também é herdada de forma autossômica dominante e, até o momento, foram descritas cinco síndromes associadas a paragangliomas familiais: PGL-1, por mutações no gene *SDHD*; PGL-2, por mutações no gene da *SDHAF2;* PGL-3, por mutações no gene *SDHC*; PGL-4, por mutações no gene *SDHB*; e PGL-5, por mutações no gene *SDHA*. Mutações *SDHC* e *SDHD* são as mais prováveis em pacientes com PGL não funcionantes de cabeça e pescoço. Ocasionalmente, pacientes com mutação *SDHD* possuem tumores abdominais ou torácicos. Mutações *SDHB* estão mais associadas a PGL funcionantes abdominais, pélvicos ou torácicos, e a tumores malignos. Sabe-se hoje que 50% dos pacientes com PGL malignos são portadores de mutação no gene *SDHB*[5,55,57,60]. Mutações no *SDHAF2* são causas raras de PGL de cabeça e pescoço. O tumor cromafim pode se associar, mais raramente (1 a 5% dos casos), a neurofibromatose do tipo 1 (NF1), cujo diagnóstico é clínico e, em geral, não oferece dificuldades. Ao contrário do que ocorre nas outras síndromes hereditárias, como será discutido adiante, o tumor na NF1 ocorre em pacientes com idade superior e é em geral adrenal e bilateral, mas pode ser extra-adrenal[57].

Estabelecer que um paciente com feocromocitoma tem uma dessas síndromes ou outras de descrição mais recente, é importante tanto para o paciente como para a sua família. A identificação da NEM 2 é fundamental, já que o CMT é um tumor maligno com alto potencial metastático, sendo o responsável pelo óbito dos portadores da síndrome em uma porcentagem significativa dos pacientes, principalmente nos portadores de NEM 2B. A identificação do hiperparatireodismo também é de interesse porque, embora essa condição raramente seja causa de óbito, ela contribui para a morbidade por doença óssea e litíase renal. A identificação da síndrome VHL é importante porque o angioma de retina é causa de cegueira, os tumores do SNC podem levar a transtornos motores importantes e a hipertensão intracraniana e os carcinomas de rim podem ter comportamento agressivo, assim como os tumores neuroendócrinos do pâncreas. Portanto, o diagnóstico precoce de qualquer uma dessas doenças pode mitigar a morbidade associada à síndrome. Pacientes com mutações nos genes *SDHx* podem ser portadores de PGL malignos que requerem o diagnóstico e tratamento precoces, e de PGL de cabeça e pescoço, cujo tratamento é tanto mais difícil quando mais tardio o diagnóstico.

Em relação à frequência das mutações nos pacientes portadores de FEO/PGL, estudo publicado em 2002 revelou que 24% (66/271) dos pacientes com tumores aparentemente esporádicos são portadores de mutações nos genes *VHL*, *RET*, *SDHD* e *SDHB*[55]. Outro trabalho mais recente mostrou que 32% dos pacientes portadores de FEO/PGL são portadores de mutações germinativas, sendo a mais frequente no gene *VHL*, seguida pelos genes *RET*, *SDHD* e *SDHB*. As mutações *NF1*, *SDHC*, *SDHAF2*, *TMEM127* e *MAX* são mais raras[57].

É imprescindível que, nos pacientes com algum dos componentes dessas síndromes, seja excluída a presença de FEO/PGL, porque, como já foi exposto, esse é um tumor com alta morbimortalidade. Portanto, a identificação do FEO/PGL em indivíduos assintomáticos é de fundamental importância no sentido de se evitar situações agudas graves e, principalmente, imprevisíveis.

A apresentação clínica do FEO hereditário é a mesma do esporádico. É necessário atentar para a idade média de apresentação do FEO/PGL, que é menor nos pacientes com VHL (18 anos) e com paragangliomas familiares [PGL4 (*SDHB*), 25 anos; PGL1 (*SDHD*), 28 anos], intermediária nos pacientes com NEM 2 (36 anos), e maior nos pacientes com FEO esporádicos (44 anos)[55,57].

No HCFMUSP, foram identificados 41 pacientes com síndromes genéticas (24%). Destes, 22 eram pertencentes a famílias com casos de NEM 2A. A maioria dos pacientes com NEM 2A (68,4%) apresentava feocromocitoma bilateral. Um dos pacientes apresentava feocromocitoma com produção ectópica de ACTH e síndrome de Cushing, enquanto os demais tinham tumores produtores de catecolaminas. Dez pacientes pertenciam a famílias de portadores da síndrome de von Hippel-Lindau. Cinco pacientes de uma mesma família tinham FEO unilaterais, sem outras características da síndrome de von Hippel-Lindau. Dois pacientes eram portadores de neurofibromatose tipo 1 e uma paciente com PGL abdominal era portadora de mutação no gene da *SDHB*. É interessante notar que a bilateralidade do tumor é a regra nos feocromocitomas familiares e, nesses casos, uma fase de hiperplasia da medula adrenal parece preceder o desenvolvimento da neoplasia, assim como ocorre com o CMT.

A alta frequência das síndromes genéticas torna a sua pesquisa essencial nos pacientes portadores de FEO/PGL. O rastreamento para a detecção de doença genética pode ser clínico ou molecular. O primeiro é bastante trabalhoso, custoso e requer a realização de vários exames na tentativa de se identificar CMT, hiperparatireoidismo primário, angiomas de retina e do sistema nervoso central, tumores dos rins e pâncreas e outros PGL. Para a identificação dessas doenças são realizadas determinações plasmáticas de calcitonina, cálcio e fósforo, além de exame de fundo de olho e de estudos de imagem do crânio, abdome e pescoço. O rastreamento molecular é mais simples, porém não está disponível em todos os serviços.

Alguns dados clínicos podem sugerir uma ou outra síndrome e, dessa forma, podem guiar a pesquisa genética. Na NEM tipo 2, a idade do diagnóstico do FEO é entre 30 e 40 anos. Os tumores são, em geral, mistos (produtores de NA e A), adrenais e, frequentemente, bilaterais, praticamente inexistindo a doença extra-adrenal. Em pacientes com VHL é mais comum identificar tumores em idade mais precoce, eles podem ser portadores de FEO unilaterais ou bilaterais, de PGL único ou múltiplo, e neles os tumores são produtores apenas de NA. Os tumores decorrentes de mutações nos genes *SDHD* e *SDHB* acometem também jovens e são, na maioria das vezes, PGL produtores de NA e dopamina. Mutações no gene *SDHB* conferem um potencial maligno ao tumor[57,61]. A importância prática desses conhecimentos é que eles podem dirigir a pesquisa genética.

Finalmente, é interessante que seja chamada atenção para o fato de que a doença maligna é rara em todas as síndromes genéticas, exceto naquelas associadas com mutações no gene *SDHB*[57,60]. Portanto, é possível guiar a pesquisa genética baseada nos dados clínicos e bioquímicos. Diante de um paciente jovem com tumor extra-adrenal maligno ou produtor de DA e/ou MTY, o primeiro gene a ser investigado é o *SDHB*. Em caso de um paciente jovem com doença extra-adrenal aparentemente não maligna, deve-se investigar inicialmente os genes *VHL* e *SDHD*. Em se tratando de um paciente jovem com tumor adrenal (uni ou bilateral) produtor exclusivamente de NA, o primeiro gene a ser estudado é o *VHL*. Finalmente, se o paciente apresentar doença adrenal bilateral e produção de NA e A, deve ser estudado inicialmente o gene *RET*. Uma vez identificada a mutação, o rastreamento molecular deve ser feito nos familiares de primeiro grau. Aqueles com identificação positiva devem ser submetidos ao rastreamento clínico dos vários componentes da síndrome genética.

Feocromocitoma/paraganglioma: benignidade e malignidade

O FEO/PGL é, em geral, um tumor benigno. O diagnóstico de doença maligna deve ser feito, apenas, na presença de metástases, isto é, na presença do tumor em locais onde normalmente não existe tecido cromafim, como gânglios linfáticos, fígado, pulmões e ossos[4,62-65]. Dados da literatura indicam que 10 a 20% dos tumores são malignos e essa variação depende, pelo menos parcialmente, do fato de que não existe consenso claro na definição de malignidade. Na casuística do HCFMUSP, 22 pacientes (13%) apresentavam tumores malignos com metástases nas seguintes localizações: gânglios regionais (55%), ossos (55%), fígado (25%), pulmões (20%) e 25% tiveram recorrência local do tumor. Um percentual de 25% dos pacientes tinha trombose de veia cava inferior (TVCI).

Os tumores malignos não diferem dos benignos na apresentação clínica, exceto quando os sintomas estão relacionados a malignidade, como dor abdominal, dor óssea ou déficit neurológico secundário ao acometimento ósseo metastático. Metástases podem estar presentes no diagnóstico do tumor primário ou durante o seguimento (até 20 anos). Embora não haja nenhum excelente preditor de malignidade, alguns dados clínicos, laboratoriais e histológicos podem sugerir um comportamento futuro mais agressivo do tumor e podem orientar a pesquisa de recorrência com maior frequência. Em relação às variáveis bioquímicas, os tumores malignos costumam secretar mais NA e, por serem mais indiferenciados, também produzem maiores quantidades do seu hormônio precursor, a DA. Assim, a presença de concentrações elevadas de DA e de MTY em pacientes com FEO/PGL sugere malignidade[38,66]. A cromogranina A (CgA) pode ser um marcador importante de malignidade, já que tumores maiores e metastáticos podem estar associados a concentrações muito elevadas dessa proteína (66). Os PGL têm um potencial maior de serem malignos que os FEO, atingindo 38% dos pacientes[2,4,5]. Os tumores de portadores de síndromes genéticas raramente são malignos, exceto aqueles associados a mutações nos genes *SDHB* e *MAX*[57,60].

Na casuística HCFMUSP, o tamanho dos tumores benignos foi significativamente menor que o dos tumores malignos: 5,9 ± 3,9 cm (mediana, 5,0 cm) vs. 9,5 ± 4,2 cm (mediana, 8,4 cm), com valor de $p < 0,0001$ (Figura 5). Apesar da diferença encontrada, observou-se cruzamento significativo do tamanho dos tumores benignos e malignos. Desse modo, verificou-se que 68,4% dos tumores malignos e 23,1% dos benignos tinham diâmetro igual ou maior que 8 cm, e que todos os tumores com diâmetro igual ou inferior a 4 cm tiveram comportamento benigno. Na faixa com diâmetro entre 4,5 e 8,0 cm, 90% dos tumores eram benignos. Os menores tumores foram aqueles diagnosticados no rastreamento das síndromes familiares. Portanto, é viável afirmar que o rastreamento de doença recorrente ou metastática deve ser realizado sempre nos tumores com diâmetro superior a 5 cm.

Os dados histológicos não conseguem predizer, com certeza, o comportamento biológico de um tumor que se apresentou, inicialmente, localizado. Um dos métodos mais utilizados para essa finalidade é o escore histológico proposto por Thompson[67], denominado *PASS* (*Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scales Score*), que consiste na avaliação de 12 critérios histológicos. Tumores com PASS acima de 6 têm maior probabilidade de apresentar comportamento maligno, enquanto aqueles com

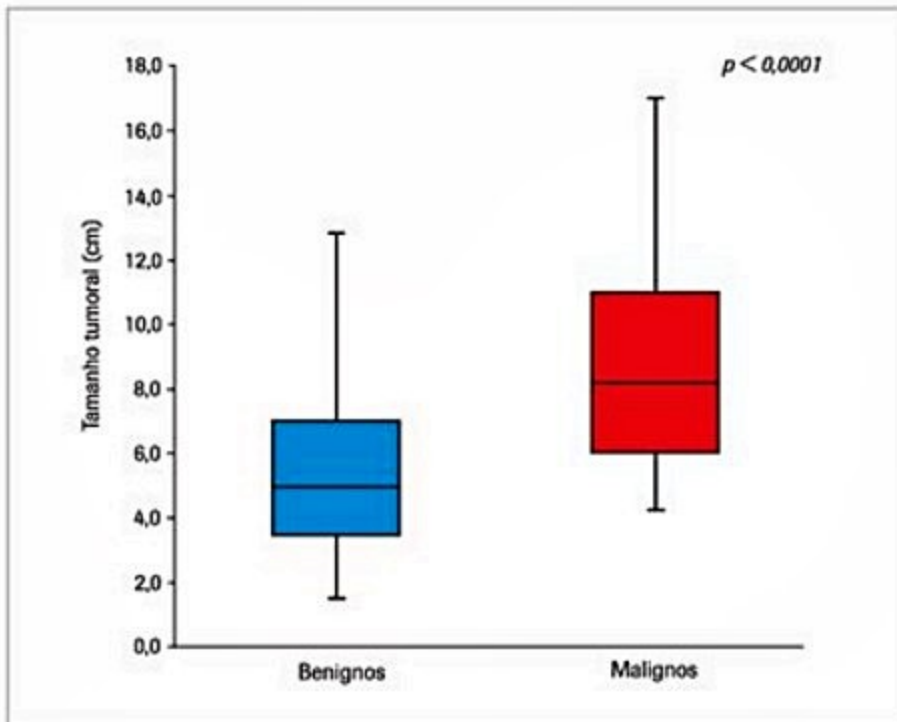



Figura 5. Tamanho dos tumores benignos e malignos (maior diâmetro da peça cirúrgica). A barra transversal representa a mediana, as caixas representam os percentis p25 e p75, e as barras de erro, os percentis p5 e p95.

PASS inferior a 4 têm comportamento geralmente benigno. PASS entre 4 e 6 indica risco intermediário[67,68]. A disponibilidade de marcadores moleculares específicos, identificados por estudos imuno-histoquímicos ou pela biologia molecular, pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre benignidade e malignidade. Um dos marcadores é o antígeno nuclear Ki-67, cuja presença nas células tumorais em quantidade maior que 3% se associa com maior chance de comportamento maligno[69]. Outros marcadores promissores na identificação de tumores com potencial de malignidade são: fatores de transcrição (Snail), a ciclo-oxigenase-2 (COX-2), peptídio derivado da secretogranina II, N-caderina, fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e telomerase[70-73].

A identificação da recorrência do tumor pode ser realizada pelos mesmos métodos discutidos no diagnóstico topográfico de FEO/PGL, como TC, RM e cintilografias de corpo inteiro com $^{123/131}$I-*m*IBG e a cintilografia óssea com o traçador MDP-^{99m}Tc. Este último exame se mostra especialmente útil na detecção de metástases ósseas porque no processo de disseminação o tumor pode se desdiferenciar a ponto de deixar de captar *m*IBG. Como discutido anteriormente, outros traçadores úteis no diagnóstico de metástases de FEO/PGL são os análogos de somatostatina, ^{18}F-FDG e ^{18}F-DOPA[74].

No HCFMUSP foi possível identificar dois grupos distintos de pacientes com doença maligna: o primeiro (27%) apresentou progressão mais agressiva, mas não necessariamente rápida da doença, enquanto o outro (63%) exibiu evolução clínica sem recorrência após retirada de metástases ganglionares regionais ou arrastada e indolente, apesar da presença de metástases. Ocasionalmente, o diagnóstico de doença maligna só foi feito anos após a cirurgia do tumor primário. Após a cirurgia de pacientes com FEO/PGL localizados, mas com possibilidade de serem malignos, devido ao comportamento menos agressivo desses tumores, recomenda-se acompanhamento por tempo prolongado com exames radiológicos e cintilografia com $^{123/131}$I-*m*IBG a fim de se identificar doença metastática ou recorrente que pode aparecer tardiamente[75,76]. A realização desses exames após a cirurgia do tumor primário pode aumentar a sensibilidade para detecção de doença metastática. A população com maior risco de doença maligna, na qual o rastreamento das metástases deve ser feito mais frequentemente, são os portadores de tumores grandes (> 5 cm), PGL e tumores produtores de DA ou MTY e com mutações no gene *SDHB*.

O tratamento da doença disseminada é problemático. A cirurgia tem papel importante no tratamento de metástases locorregionais ou a distância, embora não seja, em geral, curativa. A retirada cirúrgica de parte da doença tumoral pode melhorar sintomas locais ou dependentes do excesso de catecolaminas, e pode auxiliar na resposta da doença residual ao ^{131}I-*m*IBG terapêutico[77-80]. Na presença de metástases hepáticas, a embolização arterial, quimioembolização e a ablação com radiofrequência podem auxiliar no tratamento[81,82].

Vários centros têm reportado o uso, com relativo sucesso, do ^{131}I-*m*IBG em doses mais elevadas que aquelas utilizadas rotineiramente[64,79,80]. Os pacientes selecionados para esse tratamento são aqueles que apresentam captação do traçador nos exames diagnósticos. Doses únicas ou fracionadas de 200 a 1.400 mCi têm sido utilizadas[79,80]. Esse tratamento pode causar toxicidade medular grave, mas geralmente é bem tolerado e seus principais efeitos colaterais incluem leucopenia e trombocitopenia transitórias. A documentação de que o tumor possui receptores de somatostatina pela administração de análogos marcados permite o uso do ^{90}Y-DOTATOC e do ^{177}Lu-DOTA-Tyr3-octreotato no tratamento[83,84].

O uso de quimioterápicos tem papel restrito no tratamento da doença sistêmica, não responsiva às medidas anteriormente citadas. O esquema quimioterápico mais utiliza-

do é a combinação de ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (CVD) e tem conduzido a resultados duvidosos[85].

Tratamento

Tratamento clínico

O tratamento pré-operatório dos pacientes com FEO/PGL é realizado com os objetivos de tratar a hipertensão arterial, evitar a ocorrência de crises adrenérgicas e de corrigir eventual hipovolemia (nem sempre documentada nos pacientes) e a dessensibilização adrenérgica. O tratamento pré-cirúrgico previne as crises enquanto está sendo administrado. Contudo, como deve ser suspenso antes da cirurgia para se evitar hipotensão prolongada após a retirada do tumor, não é seu objetivo prevenir crises hipertensivas durante o período pré-operatório imediato e o intraoperatório. As crises durante esse intervalo, em geral, acontecem devido ao manuseio do paciente, à administração de drogas anestésicas no pré-operatório e à manipulação intraoperatória do tumor[11]. Após a retirada do tumor e consequente queda abrupta nas concentrações de catecolaminas circulantes, o paciente pode apresentar hipotensão arterial grave ou mesmo choque devido à diminuição da sensibilidade dos receptores adrenérgicos (*downregulation*), com consequente plegia dos vasos, ou devido à hipovolemia preexistente[11,86]. Isso deverá ser tratado com administração de volume e, se necessário, com drogas vasoativas.

O preparo do paciente com drogas vasodilatadoras durante período mínimo de 15 dias antes da cirurgia deve ser suficiente para corrigir, de forma fisiológica, a volemia e diminuir a insensibilidade dos receptores adrenérgicos. A administração rotineira e indiscriminada de volume pode levar à sobrecarga hídrica com consequências potencialmente letais para o paciente. Entretanto, volume deve ser dado para os pacientes que permanecem com hipotensão postural e mantêm hematócrito elevado, apesar do tratamento clínico. Todos os pacientes devem receber dieta rica em sal no período pré-operatório, com o objetivo de auxiliar na correção de eventual hipovolemia.

A droga tradicionalmente recomendada na literatura para o tratamento clínico do FEO/PGL é a fenoxibenzamina, bloqueador alfa-adrenérgico inespecífico (alfa-1/alfa-2), não competitivo e de ação prolongada[4,5,11]. Mais recentemente, tem sido recomendado o uso da prazosina ou da doxazosina, bloqueadores específicos alfa-1, competitivos e com tempo de ação mais breve. Por conta dessas características, a prazosina produz, em comparação com a fenoxibenzamina, menos taquicardia reflexa, permite ajuste mais rápido da dose e é associada a menor risco de hipotensão no pós-operatório imediato[11,86]. Além disso, esse medicamento é mais disponível comercialmente e com preço mais acessível. Para reduzir o problema de hipotensão arterial após a retirada do tumor devido ao efeito residual da droga, a fenoxibenzamina deve ser suspensa 48 horas, a prazosina 8 horas e a doxazosina 16 horas antes do ato cirúrgico[11].

Outras drogas podem ser utilizadas, associadas ou substituindo os bloqueadores alfa-adrenérgicos, no tratamento pré-operatório dos pacientes com FEO/PGL. Os bloqueadores de canais de cálcio e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina têm mostrado eficácia semelhante no controle dos pacientes e podem ser utilizados[11]. Os bloqueadores de canais de cálcio têm a vantagem de não produzirem hipotensão grave ou hipotensão postural e, portanto, podem ser utilizados com segurança nos pacientes com paroxismos adrenérgicos e pressão arterial normal nos períodos intercrise. Como já foi demonstrado por vários estudos, o tratamento clínico de pacientes normotensos (documentado pelo mapeamento ambulatorial da pressão arterial) e assintomáticos não é necessário no período pré-operatório[11].

No HCFMUSP, os pacientes foram tratados com fenoxibenzamina, 20 a 60 mg/dia, ou mais frequentemente com prazosina, 3 a 12 mg/dia, dependendo da disponibilidade das medicações. Todos os pacientes responderam à fenoxibenzamina, e apenas uma paciente não respondeu à prazosina (até a dose de 8 mg) e, nesse caso, a introdução de fenoxibenzamina controlou a pressão arterial. A doxazosina foi utilizada em poucos pacientes e se mostrou tão eficaz quanto a prazosina. A administração de betabloqueadores é contraindicada como tratamento inicial da hipertensão em pacientes portadores de FEO. O bloqueio não específico do receptor beta amplifica a resposta alfa-adrenérgica, podendo agravar o quadro de hipertensão e de outros sintomas dependentes do estímulo alfa-adrenérgico. As indicações para o uso de betabloqueadores são a persistência ou o aparecimento de taquicardia ou arritmias cardíacas. Nesses casos, os betabloqueadores devem ser introduzidos somente após o uso de alfabloqueadores[11,86]. Em poucos pacientes da casuística foi necessária a administrarão de betabloqueador para correção de taquicardia.

Outra medicação que pode ser utilizada no tratamento clínico do FEO/PGL é a metirosina (Demser®), um inibidor da síntese das catecolaminas que atua suprimindo a enzima tirosina hidroxilase[87]. Devido aos seus efeitos colaterais e sua pouca disponibilidade, essa droga é reservada para pacientes que não podem ser operados.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia, com retirada total de todos os focos de tecido tumoral, constitui o único tratamento definitivo do FEO/PGL[4,5,88]. Até 1980, a mortalidade cirúrgica era de aproximadamente 15%, mas esse desfecho vem se tornando raro nas séries mais recentes[11,88]. Essa importante redução do risco cirúrgico está ligada ao uso adequado de drogas hipotensoras (tanto antes como durante a operação), aos cuidados no manuseio anestésico, a cirurgias menos invasivas e ao controle hemodinâmico rigoroso do paciente no perioperatório[11].

O tratamento pré-operatório da hipertensão arterial, por um período mínimo de 15 dias, com drogas alfabloqueadoras e/ou bloqueadores de canais de cálcio, juntamente com dieta com ingestão livre de sal para favorecer a reposição vo-

lêmica, tem o objetivo de evitar a hipotensão ou choque no pós-operatório. A cirurgia deve ser realizada por equipe altamente treinada e familiarizada com as técnicas cirúrgicas e anestésicas, e com o tratamento das intercorrências intra e pós-operatórias que, com frequência, ocorrem. Durante o procedimento cirúrgico, seja ele aberto ou laparoscópico, a pressão arterial média invasiva, a pressão venosa central, o ritmo e a frequência cardíaca devem ser continuamente monitorizados. As reações hipertensivas que ocorrem, quase que inevitavelmente, durante o manuseio cirúrgico do tumor devem ser tratadas com a infusão endovenosa de drogas de ação imediata, como o alfabloqueador adrenérgico fentolamina (Regitina®) ou o vasodilatador de ação direta nitroprussiato de sódio (Nipride®)[11,88,89]. A ocorrência de taquicardia e arritmias deve ser tratada com a administração endovenosa de betabloqueadores de curta ação. A administração de volume, principalmente após a retirada do tumor, deve ser efetuada quando os níveis de pressão arterial média e de pressão venosa central indicarem a presença de hipovolemia[11,88,89]. Embora a maioria dos pacientes com hipotensão no pós-operatório responda bem à administração de volume, em alguns é necessária a administração de drogas vasoativas. Outra ocorrência possível nas primeiras 24 a 48 horas do pós-operatório é hipoglicemia, decorrente de liberação maior de insulina que, antes da cirurgia, estava bloqueada pelo efeito das catecolaminas sobre o pâncreas endócrino. Para se detectar esta eventualidade, é recomendado controle de glicemia capilar nas primeiras 48 horas do pós-operatório.

A adrenalectomia total em pacientes portadores de FEO bilateral, principalmente em pacientes portadores de síndromes genéticas (por mutações nos genes *RET*, *VHL* ou *NF1*), corrige a hipertensão e os outros sintomas decorrentes do excesso de catecolaminas, mas deixa como sequela definitiva a insuficiência adrenal primária (IAP). Por esse motivo, existe discussão sobre qual seria o tratamento ideal (adrenalectomia bilateral ou unilateral) em pacientes portadores de síndromes genéticas que se apresentam com tumor unilateral. Os dados da literatura permitem concluir que quando existe o envolvimento de apenas uma glândula, deve-se proceder à adrenalectomia unilateral e se adotar conduta expectante, com a realização periódica de testes bioquímicos e radiológicos para detecção de desenvolvimento de tumor contralateral. A estratégia dessa conduta baseia-se em três pontos:

- Muitos pacientes não desenvolvem o segundo tumor durante o tempo de seguimento prolongado.
- Não existe complicação cardiovascular se não existe doença macroscópica.
- Existe morbimortalidade associada a IAP.

Em pacientes com tumores adrenais bilaterais é possível a realização de adrenalectomia parcial, unilateral ou bilateral, deixando-se um resto do córtex adrenal normal para se prevenir insuficiência adrenal[90,91]. Quando isso não for tecnicamente possível, procede-se à adrenalectomia bilateral. Nos casos de adrenalectomia parcial é recomendado manter vigilância sobre eventual recorrência do tumor.

Há alguns anos, a cirurgia para retirada do tumor adrenal era feita apenas por via aberta (transabdominal ou preferencialmente por lombotomia ou toracofrenolaparotomia). A técnica laparoscópica para o tratamento cirúrgico do FEO/PGL introduziu um método cirúrgico seguro e menos invasivo para o tratamento desse tumor[92].

Dos 170 pacientes estudados, apenas dois não foram operados, um porque faleceu em decorrência de episódio de acidente vascular cerebral hemorrágico e o diagnóstico de feocromocitoma foi realizado na autópsia e outro porque se apresentou com feocromocitoma metastático agressivo. A taxa de mortalidade perioperatória foi de 2%.

Evolução e prognóstico

As crises adrenérgicas devem cessar imediatamente após a retirada do tumor. Entretanto, a persistência de hipertensão arterial no pós-operatório pode ser transitória, devido ao estoque excessivo de catecolaminas presentes nas terminações adrenérgicas simpáticas. Esse fato deve ser levado em consideração na interpretação da hipertensão e de valores persistentemente elevados de metanefrinas no pós-operatório imediato. Assim, o controle laboratorial deve ser realizado pelo menos duas semanas após a retirada do tumor. Decorrido esse prazo, a manutenção da hipertensão, acompanhada de valores elevados de catecolaminas e/ou de seus metabólitos, sugere persistência de focos de tumor, que devem ser explorados com mapeamento de corpo inteiro com $^{123/131}$I-*m*IBG ou com outros exames. Em alguns casos, a hipertensão persiste sem evidência bioquímica ou topográfica de doença residual. Essa eventualidade pode ocorrer, à semelhança do que ocorre em qualquer caso de hipertensão secundária, após a eliminação da causa.

Devido à natureza indolente de muitos FEO/PGL malignos, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados após a cirurgia do tumor primário, do ponto de vista clínico, laboratorial e radiológico anualmente nos primeiros cinco anos e a cada dois ou três anos, posteriormente. Nos pacientes com síndromes genéticas, o acompanhamento deve ser feito por toda a vida, devido à maior incidência de multiplicidade tumoral e, portanto, maior possibilidade de recorrência que incide em 20 a 33% dos pacientes.

Dos 149 pacientes com feocromocitoma benigno, apenas um não foi operado porque faleceu em decorrência de acidente vascular cerebral hemorrágico. Dos que foram operados, a maioria apresentou pressão arterial normal após a cirurgia e os poucos pacientes que mantiveram hipertensão revelaram bioquímica normal e maior facilidade no controle medicamentoso da pressão arterial. Como mencionado previamente, a maioria dos pacientes com doença maligna teve bom prognóstico, com boa evolução clínica apesar de doença residual. Esses dados atestam que a doença metastática não é sinônimo de evolução catastrófica inexorável em todos os casos, embora os pacientes com doença maligna, como relata a literatura e como testemunha a experiência do HCFMUSP, tenham um prognóstico mais reservado[75-77]. Foi possível verificar, após análise da evolução dos pacientes que foram submetidos à exérese do tumor primário e de gânglios peritumorais aco-

metidos, que a presença de metástases ganglionares regionais não é um dado que necessariamente compromete o prognóstico. Em função desses achados, recomenda-se a exploração cuidadosa de metástases ganglionares regionais por ocasião da retirada do tumor primário, com o objetivo de se retirar todos os possíveis focos de tumor.

Considerações finais

É possível concluir, a partir da revisão dos casos acompanhados no HCFMUSP e dos dados da literatura, que o diagnóstico de FEO/PGL é de fundamental importância no sentido de se prevenir a ocorrência de eventos com alta morbimortalidade. Embora novos testes bioquímicos, como as determinações de metanefrinas plasmáticas livres e fracionadas, tenham sensibilidade muito alta no diagnóstico, testes mais disponíveis, como as determinações de metanefrinas urinárias totais e catecolaminas urinárias, ainda demonstram grande valor no diagnóstico. De qualquer forma, resultados falso-negativos e falso-positivos podem ser identificados com testes mais sensíveis, como de depressão, e com a exclusão do uso de droga. A RM é o método de imagem mais sensível na identificação topográfica do tumor. Nos pacientes com feocromocitoma é imprescindível que sejam afastadas as síndromes hereditárias pela pesquisa clínica e pelo estudo das mutações (*RET*, *VHL*, *SDHx*, *TMEM127*, *MAX* etc.). O tratamento do tumor, exceto quando houver contraindicações, é sempre cirúrgico e deve ser precedido pelo tratamento clínico da síndrome adrenérgica. Os pacientes com doença esporádica devem ser acompanhados por período de tempo prolongado, no sentido de se detectar outro tumor ou doença maligna, e aqueles com doença hereditária devem ser acompanhados por toda a vida, devido à maior possibilidade da ocorrência dos tumores múltiplos.

Referências bibliográficas

1. Manger WM. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. Ann N Y Acad Sci. 2006;1073:1-20.
2. Tischler AS. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(8):1272-84.
3. Darr R, Lenders JW, Hofbauer LC, Naumann B, Bornstein SR, Eisenhofer G. Pheochromocytoma – update on disease management. Ther Adv Endocrinol Metab. 2012;3(1):11-26.
4. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):1915-42.
5. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. Curr Probl Cancer. 2014;38(1):7-41.
6. Kannan S, Remer EM, Hamrahian AH. Evaluation of patients with adrenal incidentalomas. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20(3):161-9.
7. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(4):405-19.
8. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Phaeochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. Aust N Z J Med. 2000;30(6):648-52.
9. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW, Stewart BH. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. N Engl J Med. 1979;301(13):682-6.
10. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. Endocr Rev. 2003;24(4):539-53.
11. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal? Eur J Endocrinol. 2011;165(3):365-73.
12. Fred HL, Allred DP, Garber HE, Retiene K, Lipscomb H. Pheochromocytoma masquerading as overwhelming infection. Am Heart J. 1967;73(2):149-54.
13. Leather HM, Shaw DB, Cates JE, Walker RM. Six cases of phaeochromocytoma with unusual clinical manifestations. Br Med J. 1962;1(5289):1373-8.
14. Spark RF, Connolly PB, Gluckin DS, White R, Sacks B, Landsberg L. ACTH secretion from a functioning pheochromocytoma. N Engl J Med. 1979;301(8):416-8.
15. Waldmann TA, Bradley JE. Polycythemia secondary to a pheochromocytoma with production of an erythropoiesis stimulating factor by the tumor. Proc Soc Exp Biol Med. 1961;108:425-7.
16. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 6-1986. A 34-year-old man with hypertension and episodes of flushing, nausea, and vomiting. N Engl J Med. 1986;314(7):431-9.
17. Kline IK. Myocardial alterations associated with pheochromocytomas. Am J Pathol. 1961;38:539-51.
18. Yu R, Nissen NN, Bannykh SI. Cardiac complications as initial manifestation of pheochromocytoma: frequency, outcome, and predictors. Endocr Pract. 2012;18(4):483-92.
19. French C, Campagna FA. Pheochromocytoma with shock, marked leukocytosis, and unusual electrocardiograms. Case report and review of the literature. Ann Intern Med. 1961;55:127-34.
20. Sharabi Y, Goldstein DS, Bentho O, Saleem A, Pechnik S, Geraci MF, et al. Sympathoadrenal function in patients with paroxysmal hypertension: pseudopheochromocytoma. J Hypertens. 2007;25(11):2286-95.
21. Pickering TG, Clemow L. Paroxysmal hypertension: the role of stress and psychological factors. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(7):575-81.
22. Eisenhofer G, Sharabi Y, Pacak K. Unexplained symptomatic paroxysmal hypertension in pseudopheochromocytoma: a stress response disorder? Ann N Y Acad Sci. 2008;1148:469-78.
23. Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, Netterville JL, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. N Engl J Med. 1993;329(20):1449-55.
24. Sharabi Y, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS. Baroreflex failure as a late sequela of neck irradiation. Hypertension. 2003;42(1):110-6.
25. Yung BC, Loke TK, Tse TW, Tsang MW, Chan JC. Sporadic bilateral adrenal medullary hyperplasia: apparent false positive MIBG scan and expected MRI findings. Eur J Radiol. 2000;36(1):28-31.
26. Bailey J, Van Herle AJ, Giuliano A, Schroder S. Unilateral adrenal medullary hyperplasia: another form of curable hypertension? Int J Clin Pract. 1999;53(2):149-51.
27. Qupty G, Ishay A, Peretz H, Dharan M, Kaufman N, Luboshitzky R. Pheochromocytoma due to unilateral adrenal medullary hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf). 1997;47(5):613-7.
28. Manger WM. The protean manifestations of pheochromocytoma. Horm Metab Res. 2009;41(9):658-63.
29. Sharman DF. The catabolism of catecholamines. Recent studies. Br Med Bull. 1973;29(2):110-5.
30. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(6):2656-66.
31. Kudva YC, Sawka AM, Young WF, Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(10):4533-9.
32. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. Lancet. 2005;366(9486):665-75.
33. Eisenhofer G, Siegert G, Kotzerke J, Bornstein SR, Pacak K. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Horm Metab Res. 2008;40(5):329-37.
34. Eisenhofer G. Screening for pheochromocytomas and paragangliomas. Curr Hypertens Rep. 2012;14(2):130-7.
35. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma – don't be fooled by every elevated metanephrine. N Engl J Med. 2011;364(23):2268-70.
36. Eisenhofer G, Lattke P, Herberg M, Siegert G, Qin N, Darr R, et al. Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of phaeochromocytoma. Ann Clin Biochem. 2013;50(Pt 1):62-9.
37. Peitzsch M, Prejbisz A, Kroiss M, Beuschlein F, Arlt W, Januszewicz A, et al. Analysis of plasma 3-methoxytyramine, normetanephrine and metanephrine by ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: utility for diagnosis of dopamine-producing metastatic phaeochromocytoma. Ann Clin Biochem. 2013;50(Pt 2):147-55.
38. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. Eur J Cancer. 2012;48(11):1739-49.
39. Bravo EL. Pheochromocytoma. Cardiol Rev. 2002;10(1):44-50.
40. McHenry CM, Hunter SJ, McCormick MT, Russell CF, Smye MG, Atkinson AB. Evaluation of the clonidine suppression test in the diagnosis of phaeochromocytoma. J Hum Hypertens. 2011;25(7):451-6.
41. Lenders JW, Pacak K, Huynh TT, Sharabi Y, Mannelli M, Bratslavsky G, et al. Low sensitivity of glucagon provocative testing for diagnosis of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(1):238-45.
42. Plouin PF. Use of plasma chromogranin A and urine fractionated metanephrines to diagnose pheochromocytoma? Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(6):314-5.

43. Bilek R, Safarik L, Ciprova V, Vlcek P, Lisa L. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. Physiol Res. 2008;57 Suppl 1:S171-9.
44. Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Young WF, Jr., Singh RJ, Grebe SK. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):91-5.
45. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF, Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(2):553-8.
46. Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. J Nucl Med. 1985;26(6):576-85.
47. Shulkin BL, Shapiro B, Francis IR, Dorr R, Shen SW, Sisson JC. Primary extra-adrenal pheochromocytoma: positive I-123 MIBG imaging with negative I-131 MIBG imaging. Clin Nucl Med. 1986;11(12):851-4.
48. Bhatia KS, Ismail MM, Sahdev A, Rockall AG, Hogarth K, Canizales A, et al. 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal phaeochromocytomas: CT and MRI correlation. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(2):181-8.
49. Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, Beierwaltes WH, Meyers LJ, Ackerman R, et al. Pheochromocytoma and the normal adrenal medulla: improved visualization with I-123 MIBG scintigraphy. Radiology. 1985;155(3):789-92.
50. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(6):2596-606.
51. Fonte JS, Robles JF, Chen CC, Reynolds J, Whatley M, Ling A, et al. False-negative [123]I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease. Endocr Relat Cancer. 2012;19(1):83-93.
52. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, et al. [(123)I]metaiodobenzylguanidine and [(111)In]octreotide uptake in begnign and malignant pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):685-93.
53. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC. Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. Radiology. 1999;212(1):35-41.
54. Miskulin J, Shulkin BL, Doherty GM, Sisson JC, Burney RE, Gauger PG. Is preoperative iodine 123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy routinely necessary before initial adrenalectomy for pheochromocytoma? Surgery. 2003;134(6):918-22; discussion 22-3.
55. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2002;346(19):1459-66.
56. Mazzaglia PJ. Hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. J Surg Oncol. 2012;106(5):580-5.
57. Galan SR, Kann PH. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(2):165-75.
58. Romei C, Mariotti S, Fugazzola L, Taccaliti A, Pacini F, Opocher G, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2): results from the ItaMEN network analysis on the prevalence of different genotypes and phenotypes. Eur J Endocrinol. 2010;163(2):301-8.
59. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(5):1999-2008.
60. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. JAMA. 2004;292(8):943-51.
61. Jafri M, Maher ER. The genetics of phaeochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. Eur J Endocrinol. 2012;166(2):151-8.
62. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, de Krijger RR, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. Endocr Relat Cancer. 2004;11(3):423-36.
63. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant phaeochromocytoma and paraganglioma. Endocr Relat Cancer. 2007;14(3):569-85.
64. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, Ercolino T, Giache V, Mannelli M. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. J Oncol. 2012;2012:872713.
65. Jimenez C, Rohren E, Habra MA, Rich T, Jimenez P, Ayala-Ramirez M, et al. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. Curr Oncol Rep. 2013;15(4):356-71.
66. van der Harst E, de Herder WW, de Krijger RR, Bruining HA, Bonjer HJ, Lamberts SW, et al. The value of plasma markers for the clinical behaviour of phaeochromocytomas. Eur J Endocrinol. 2002;147(1):85-94.
67. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol. 2002;26(5):551-66.
68. Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, Tang L, Coleman J, Fong Y, et al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. Surgery. 2008;143(6):759-68.
69. Liu TH, Chen YJ, Wu SF, Gao J, Jiang WJ, Lu ZH, et al. [Distinction between benign and malignant pheochromocytomas]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2004;33(3):198-202. Chinese.
70. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, Shizawa S, Miura Y. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra--adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. Endocr Pathol. 2005;16(1):23-32.
71. Hayry V, Salmenkivi K, Arola J, Heikkila P, Haglund C, Sariola H. High frequency of SNAIL-expressing cells confirms and predicts metastatic potential of phaeochromocytoma. Endocr Relat Cancer. 2009;16(4):1211-8.
72. Saffar H, Sanii S, Heshmat R, Haghpanah V, Larijani B, Rajabiani A, et al. Expression of galectin-3, nm-23, and cyclooxygenase-2 could potentially discriminate between benign and malignant pheochromocytoma. Am J Clin Pathol. 2011;135(3):454-60.
73. Elder EE, Xu D, Hoog A, Enberg U, Hou M, Pisa P, et al. KI-67 AND hTERT expression can aid in the distinction between malignant and benign pheochromocytoma and paraganglioma. Mod Pathol. 2003;16(3):246-55.
74. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Macke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)--Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. Mol Imaging Biol. 2003;5(1):42-8.
75. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011;96(3):717-25.
76. Hescot S, Leboulleux S, Amar L, Vezzosi D, Borget I, Bournaud-Salinas C, et al. One--year progression-free survival of therapy-naive patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):4006-12.
77. Buzzoni R, Pusceddu S, Damato A, Meroni E, Aktolun C, Milione M, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: future considerations for therapy. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2013;57(2):153-60.
78. Castellani MR, Aktolun C, Buzzoni R, Seregni E, Chiesa C, Maccauro M, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine (I-131 MIBG) diagnosis and therapy of pheochromocytoma and paraganglioma: current problems, critical issues and presentation of a sample case. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2013;57(2):146-52.
79. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PP, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. J Endocrinol Invest. 1997;20(11):648-58.
80. Shapiro B, Sisson JC, Wieland DM, Mangner TJ, Zempel SM, Mudgett E, et al. Radiopharmaceutical therapy of malignant pheochromocytoma with [131I]metaiodobenzylguanidine: results from ten years of experience. J Nucl Biol Med. 1991;35(4):269-76.
81. Maithel SK, Fong Y. Hepatic ablation for neuroendocrine tumor metastases. J Surg Oncol. 2009;100(8):635-8.
82. Pacak K, Fojo T, Goldstein DS, Eisenhofer G, Walther MM, Linehan WM, et al. Radiofrequency ablation: a novel approach for treatment of metastatic pheochromocytoma. J Natl Cancer Inst. 2001;93(8):648-9.
83. Forrer F, Riedweg I, Maecke HR, Mueller-Brand J. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2008;52(4):334-40.
84. Seregni E, Maccauro M, Coliva A, Castellani MR, Bajetta E, Aliberti G, et al. Treatment with tandem [(90)Y]DOTA-TATE and [(177)Lu] DOTA-TATE of neuroendocrine tumors refractory to conventional therapy: preliminary results. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2010;54(1):84-91.
85. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med. 1988;109(4):267-73.
86. Plouin PF, Fitzgerald P, Rich T, Ayala-Ramirez M, Perrier ND, Baudin E, et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics. Horm Metab Res. 2012;44(5):390-9.
87. Sjoerdsma A, Engelman K, Spector S, Udenfriend S. Inhibition of catecholamine synthesis in man with alpha-methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase. Lancet. 1965;2(7422):1092-4.
88. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. J Urol. 1999;161(3):764-7.
89. Hariskov S, Schumann R. Intraoperative management of patients with incidental catecholamine producing tumors: A literature review and analysis. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2013;29(1):41-6.
90. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA, Jr. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. Ann Surg. 1993;217(6):595-601; discussion -3.
91. Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. TJ Urol. 2000;164(1):14-7.
92. Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Schlinkert RT, Young WF, Jr., Farley DR, et al. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. Surgery. 1997;122(6):1132-6.

20 Hiperplasia Adrenal Congênita

Larissa Garcia Gomes
Tânia Aparecida Sartori Sanchez Bachega

SUMÁRIO

Introdução

O córtex da glândula adrenal produz três principais categorias de hormônios esteroides, os glicocorticoides, os mineralocorticoides e os esteroides sexuais, todos produzidos a partir de um precursor comum, o colesterol. A esteroidogênese caracteriza-se por sucessivas reações de hidroxilação mediadas, na maioria das vezes, por monoxigenases da superfamília do citocromo P450. A sua regulação é realizada por fatores circulantes que agem à distância de seu sítio de síntese, como o sistema CRH-ACTH-cortisol, e por fatores intracelulares, como a atividade das enzimas esteroidogênicas, cuja eficiência catalítica é regulada pela transferência de elétrons[1].

Para a síntese do cortisol, a partir do colesterol, são necessárias cinco enzimas: 20-22 colesterol desmolase, 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase, 17-alfa-hidroxilase, 21-hidroxilase e 11-beta-hidroxilase (Figura 1). A hiperplasia adrenal congênita (HAC) abrange um grupo de doenças hereditárias com padrão de herança autossômica recessiva que apresentam comprometimento da atividade das enzimas envolvidas na síntese do cortisol[1]. A diminuição da produção do cortisol causa um aumento compensatório do hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e adrenocorticotrófico (ACTH), o que resulta no estímulo aumentado das adrenais, com hiperplasia glandular, aumento dos esteroides que antecedem o bloqueio enzimático e desvio para a síntese de esteroides que não dependem da ação da enzima afetada. Entretanto, nos últimos anos foram descritas duas novas formas de HAC, uma por comprometimento da proteína reguladora da esteroidogênese (STAR), responsável pelo transporte de colesterol do citoplasma da célula adrenal para dentro da mitocôndria, e outra pela deficiência do citocromo P450 oxidorredutase (POR), um doador de elétrons para a atividade catalítica das enzimas 21-hidroxilase e 17-alfa-hidroxilase/17,20-liase[2,3].

As manifestações clínicas das diversas formas de HAC dependerão do sexo, da idade de aparecimento dos sinais e sintomas, da atividade biológica dos hormônios esteroides que estão deficientes ou em excesso, e da repercussão sobre a diferenciação da genitália externa e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.

Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase

A 21-hidroxilase (21-OH) é uma das enzimas do citocromo P450 localizada no retículo endoplasmático e que participa da síntese dos glico e mineralocorticoides. Como outras enzimas do citocromo P450, para a sua ação é necessária a doação de um par de elétrons a partir do NADPH, os quais são transferidos pelo citocromo P450 oxidorredutase[4]. A 21-hidroxilase converte a progesterona em desoxicorticosterona e a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-desoxicortisol, que por sua vez é convertido em cortisol sob a ação da 11-hidroxilase (Figura 1).

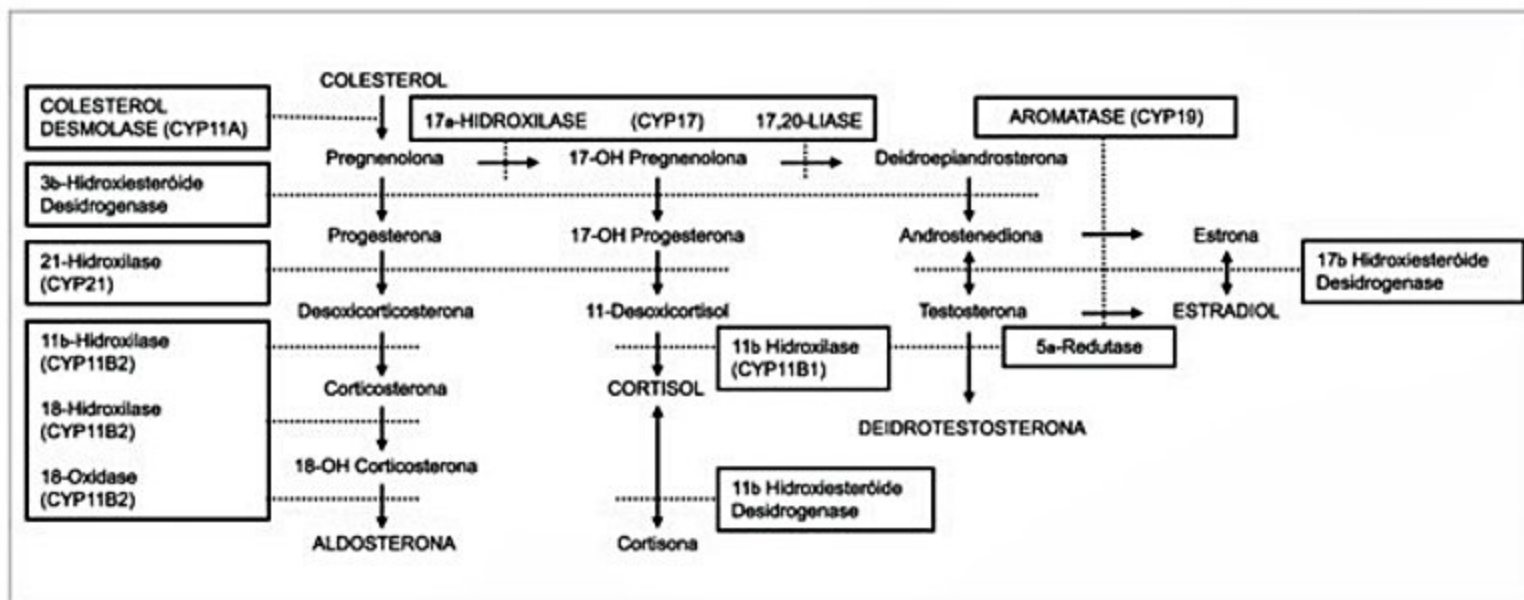



Figura 1. Esteroidogênese.

A deficiência da 21-hidroxilase é o defeito enzimático adrenal mais frequente e ocorre em 90 a 95% dos casos de hiperplasia adrenal congênita[5]. A diminuição da atividade da 21-hidroxilase causa diminuição da síntese de cortisol e resulta em estimulação crônica do córtex adrenal pelo ACTH; consequentemente, ocorrem hiperplasia adrenal e superprodução dos precursores do cortisol. Os precursores são desviados para a síntese dos andrógenos, a qual não necessita da atividade da 21-hidroxilase, e estes, em excesso, causam os sinais de virilização característicos da doença.

A deficiência da 21-hidroxilase é classificada em duas formas clínicas: a forma clássica, que inclui as formas perdedora de sal e virilizante simples, e a forma não clássica, que compreende as formas sintomática e assintomática. Os programas de rastreamentos neonatais sugerem uma frequência da forma clássica de 1:15.000 a 1:18.000 nascimentos na maioria das populações caucasianas, podendo variar de acordo com o grupo étnico[5]. Dados de programas de triagem neonatal na população brasileira indicam uma prevalência de aproximadamente 1:10:000 nascimentos[6]. A frequência da forma não clássica é mais elevada, ocorre em 1 a 3% da população caucasiana e em aproximadamente 6% das mulheres com hiperandrogenismo[5].

A forma clássica virilizante simples caracteriza-se por virilização pré-natal da genitália externa no sexo feminino, variando de clitoromegalia isolada, com fusão em graus variáveis dos canais uretral e vaginal formando o seio urogenital, até aspecto de genitália masculina normal (Figura 2). Esses diferentes graus de virilização são quantificados, na prática clínica, pela escala de Prader[7]. A virilização pré-natal da genitália externa no sexo feminino pode levar a erros na identificação do sexo ao nascimento e, portanto, para se evitar esse fato, é necessária a análise do cariótipo frente a um caso com atipia genital

Figura 2. Diferentes graus de virilização da genitália externa de meninas portadoras da forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase. (A) Prader III. (B) Prader IV. (C) Prader V.

com ausência de gônadas palpáveis[8]. No sexo masculino não ocorrem malformações da genitália, mas pode-se observar macrogenitossomia ao nascimento. A genitália interna apresenta desenvolvimento normal em ambos os sexos, sendo correspondente ao sexo genético. Na vida pós-natal, sem tratamento, os sinais de virilização progridem (Figura 3) causando aumento do clitóris ou pênis, pubarca precoce, aumento da massa muscular e da velocidade de crescimento com fechamento precoce das epífises ósseas, o que resulta em baixa estatura final. Nos meninos, na maior parte dos casos, a macrogenitossomia chama a atenção dos familiares entre os 2 e 7 anos de idade, quando já é presente importante avanço da idade óssea[5].

A forma clássica perdedora de sal compreende aproximadamente 75% dos casos da forma clássica nos países que realizam a triagem neonatal para a deficiência da 21-hidroxilase. Caracteriza-se também pela hiperprodução androgênica e pela deficiência mais grave da produção de aldosterona, o que resulta em desidratação com hiponatremia e hiperpotassemia e, se não tratada, evolui para choque e óbito[9,10]. A crise de perda de sal raramente acontece antes do sétimo dia de vida, ocorrendo prin-

Figura 3. Modificação do fenótipo e da identidade sexual de paciente 46,XX com a forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase. (A) Paciente aos quatro anos de idade. (B) Mesma paciente aos 16 anos.

cipalmente entre a segunda e terceira semanas de vida. Em estudo multicêntrico de pacientes brasileiros, observou-se que a forma perdedora de sal correspondeu a 56% dos casos da forma clássica, e destes apenas 39% eram do sexo masculino[11]. Não é infrequente na história familiar de meninas com a forma perdedora de sal relatos de irmãos que faleceram no período neonatal de causa inexplicada. Esses dados indicam que a ausência de alterações da genitália externa do sexo masculino ao nascimento contribuem para a falta do diagnóstico e morte pela crise de perda de sal.

Na forma não clássica sintomática as meninas nascem com genitália externa normal, entretanto, existem descrições de pequena clitoromegalia ao nascimento, de no máximo até 2 cm, mas com formação normal dos canais uretral e vaginal. O início das manifestações hiperandrogênicas pode ocorrer na infância, adolescência ou na vida adulta. Na infância, o quadro caracteriza-se por pubarca precoce, avanço da maturação óssea e comprometimento da estatura final, porém em menor intensidade do que o causado pela forma clássica. Na adolescência ou na vida adulta, pode apresentar-se com amenorreia primária ou secundária, irregularidade menstrual, hirsutismo, acne, infertilidade e incidentaloma adrenal[5,12-14]. A forma não clássica assintomática apresenta o mesmo perfil hormonal da forma sintomática, porém sem as manifestações clínicas, sendo geralmente diagnosticada na investigação dos familiares de um afetado[5].

Em suma, a deficiência da 21-hidroxilase deve sempre ser investigada na presença de atipia genital, "meninos" sem gônadas palpáveis, desidratação neonatal com hiponatremia e hiperpotassemia, pubarca precoce, hirsutismo ou infertilidade e até mesmo na presença de incidentaloma adrenal.

O diagnóstico hormonal é realizado através das dosagens séricas de 17-OH-progesterona. Os valores basais estão muito elevados na forma clássica, geralmente maiores do que 50 ng/mL[11], não sendo necessária a realização do teste de estímulo com ACTH sintético. Na forma não clássica, o critério diagnóstico é o valor da 17-OH-progesterona maior do que 10 ng/mL após estímulo agudo com ACTH sintético[15]; entretanto, este valor foi definido antes dos estudos moleculares do gene codificador da 21-hidroxilase. Com o advento dos estudos genéticos, confirma-se o diagnóstico molecular de forma não clássica apenas nos indivíduos com valores da 17-OH-progesterona pós-ACTH ³ 14 ng/mL e observa-se que valores pós-estímulo entre 10 e 14 ng/mL compreendem tanto indivíduos heterozigotos como afetados pela forma não clássica[12,16].

Outra dosagem utilizada no diagnóstico da deficiência da 21-hidroxilase é a do 21-desoxicortisol, cujo valor elevado apresenta maior especificidade. Isso ocorre porque o 21-desoxicortisol é produzido pela 11-hidroxilação da 17-OH-progesterona, uma via ativa nos pacientes e, por outro lado, praticamente desprezível nos indivíduos normais[17]. Porém, essa metodologia ainda é muito trabalhosa e possui custo elevado.

Genética molecular

O gene codificador da 21-hidroxilase está localizado no cromossomo 6p21, dentro do lócus que codifica o complexo principal de histocompatibilidade humana. Existem dois genes, um gene ativo – *CYP21A2* –, e um pseudogene – *CYP21A1P*. Este último não codifica a proteína devido à presença de várias mutações[18]. Ambos os genes *CYP21* contêm dez éxons, suas sequências são 98% idênticas nos éxons e 96% idênticas nos íntrons, esten-

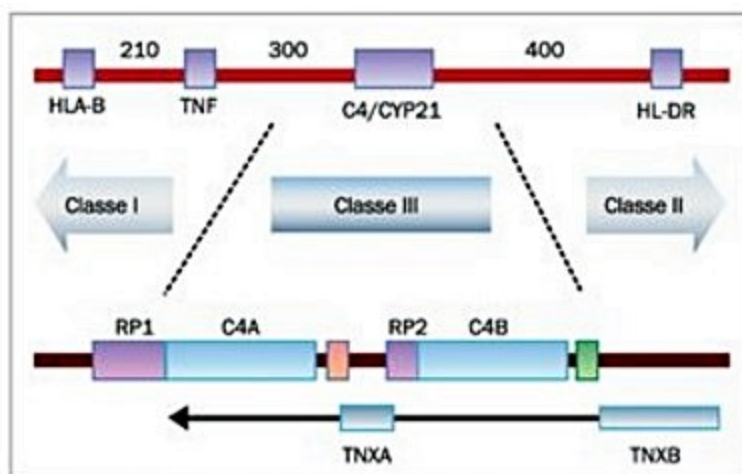



Figura 4. Localização dos genes CYP21 dentro do lócus dos genes do complexo maior de histocompatibilidade no cromossomo 6p21.3. Números identificam as distâncias entre genes em quilopares de bases. O HLA-B é o gene da Classe I mais próximo do CYP21A2, assim como o HLA-DR é o gene mais próximo da Classe II. A região entre essas classes de genes é denominada Classe III. TNF, fator de necrose tumoral. Abaixo, mapa da região ao redor dos genes da 21-hidroxilase (CYP21). O pseudogene é identificado como CYP21A1P e o gene ativo CYP21A2. C4A e C4B, genes do quarto componente do complemento sérico; RP1, gene de uma proteína nuclear putativa de função desconhecida; RP2, uma cópia truncada deste gene. TNXB (gene da tenascina-X) e TNXA (uma cópia truncada deste gene) estão em fitas cromossômicas opostas. Adaptado de: White e Speiser[8].

dem-se sobre uma região de aproximadamente 30 kB, são adjacentes e alternam em cadeia com os genes *C4A* e *C4B* (Figura 4), que codificam o quarto componente do complemento sérico. Essa região de genes duplicados, com alto grau de identidade de nucleotídeos, favorece o emparelhamento desigual dos genes homólogos durante a meiose, o que pode levar ao aparecimento de duplicações e/ou deleções desses genes[9].

A deleção do gene *CYP21A2* ocorre devido ao emparelhamento desigual durante a meiose, gerando um alelo com duplicação da unidade *C4B-CYP21A2* e outro com perda dessa unidade, que é o alelo mutado (Figura 5). Sua frequência varia de 11 a 33% dos alelos, de acordo com o grupo étnico[9], porém observa-se que é pouco frequente na população brasileira, ocorrendo em aproximadamente 4 a 7% dos alelos[19,20].

Outro tipo de mutação que ocorre na deficiência da 21-hidroxilase é a conversão gênica, também decorrente de emparelhamento desigual entre os genes *CYP21* na meiose. Nesse tipo de mutação ocorre a troca de somente uma fita de DNA entre os genes *CYP21A2* e *CYP21A1P*, transferindo sequências deletérias do pseudogene para o gene ativo (Figura 6). A conversão gênica é identificada em 7 a 17% dos alelos em nossa população, similar ao que se encontra em outras etnias[19,20].

Os demais alelos que não apresentam os grandes rearranjos gênicos, deleção do *CYP21A2* e/ou conversão gênica possuem as mutações de ponto. Até hoje são descritas mais de 100 mutações de ponto, sendo que 9 delas são as mais frequentes nas diversas populações e também são as mesmas mutações que estão presentes no pseudogene (Tabela 1), sugerindo-se que foram transferidas para o gene ativo através de processos de microconversões gênicas. As mutações que criam códons prematuros de leitura mudam sítios conservados de *splicing* ou que alteram a rede de leitura associam-se com a forma perdedora de sal; as mutações que trocam aminoácidos, dependendo de sua localização na proteína, podem associar-se às 3 for-

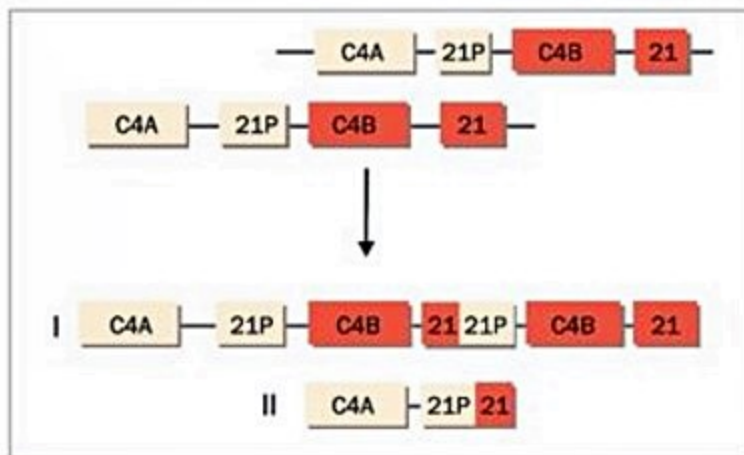



Figura 5. Esquema de crossing-over desigual durante a meiose entre as regiões cromossômicas do C4 e CYP21A2, gerando um alelo com duplicação do C4B e CYP21A2 (I) e outro alelo com deleção (II), responsável pela doença.

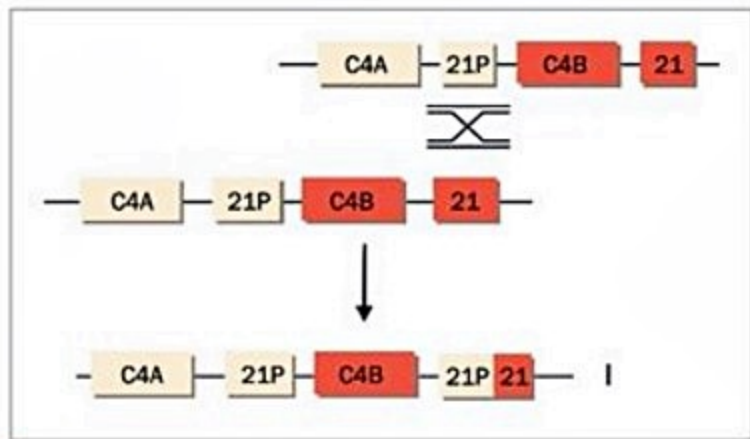



Figura 6. Esquema de emparelhamento desigual durante a meiose entre os genes CYP21A1P e CYP21A2 ocorrendo troca de apenas um fio da molécula de DNA, gerando transferência de sequencias deletérias do pseudogene para o gene ativo.

Tabela 1. Descrição, localização, atividade enzimática e correlação com a forma clínica das mutações mais frequentes no gene CYP21A2

Mutação	Localização	Atividade enzimática (%)	Fenótipo	Presente no pseudogene
Deleção CYP21A2	Éxons 3-8	0	PS	
Conversão Gênica	Éxons 3-8	0	PS	
P30L	Éxon 1	30-60	NC	Sim
I2 splice	Intron 2	< 2	PS/VS	Sim
Del 8 nt	Éxon 3	0	PS	Sim
I172N	Éxon 4	3-7	VS	Sim
Cluster	Éxon 6	0	PS	Sim
V281L	Éxon 7	18	NC	Sim
Ins T	Éxon 7	0	PS	Sim
Q318X	Éxon 8	0	PS	Sim
R356W	Éxon 8	2	PS/VS	Sim
P453S	Éxon 10	20-66	NC	Sim

Fonte: White e Speiser[8]. PS: perdedor de sal; VS: virilizante simples; NC: não clássica.

mas clínicas. Na nossa população, como em outras etnias, as mutações mais frequentes nas formas perdedora de sal, virilizante simples e não clássica são I2 *splice*, I172N e V281L, respectivamente[21-25].

Foram descritas novas mutações na população brasileira, não decorrentes de eventos de microconversão gênica com o pseudogene, tais como a G424S, R408C, 1003^1004 insA, IVS2 -2 A>G e H28+C[26-28], sendo que as 4 primeiras foram identificadas em mais de um núcleo familiar não relacionado e apresentaram efeito de gene fundador.

Estudos de mutagênese e expressão *in vitro* avaliaram o comprometimento da atividade enzimática causado pelas mutações de ponto e, consequentemente, sua associação com as diferentes formas clínicas (Tabela 1), e observou-se que na deficiência da 21-hidroxilase existe forte correlação do genótipo com o fenótipo. Indivíduos portadores de mutações em homozigose que abolem a atividade da enzima e aqueles que apresentam atividade residual de 3 a 7%[29] ou de 20 a 50%[30], em geral, apresentam as formas perdedora de sal, virilizante simples e não clássica, respectivamente[21-25]. Entretanto, a maioria dos pacientes é heterozigoto composto, isto é, as mutações presentes em cada alelo são diferentes, e nesses indivíduos a severidade da doença correlaciona-se com o alelo que apresenta maior atividade enzimática.

Embora possa haver algumas discordâncias entre o genótipo e forma de apresentação clínica, a determinação de mutações no gene *CYP21A2* tem sido útil na prática clínica em várias situações: no diagnóstico pré-natal das gestações de risco para a forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase, na diferenciação entre heterozigose e forma não clássica nos pacientes com 17-OH-progesterona pós-ACTH entre 10 e 17 ng/mL, e no diagnóstico diferencial entre meninos portadores da forma virilizante simples ou não clássica.

Tratamento pré-natal com dexametasona

Tem como objetivo principal evitar a virilização intrauterina da genitália externa de feto feminino portador da forma clássica. Porém, alguns autores defendem ainda uma segunda vantagem da terapia pré-natal com dexametasona, que seria evitar a virilização cerebral dos fetos femininos afetados, pois os níveis elevados de testosterona pré-natal poderiam causar alterações no dimorfismo sexual cerebral fetal e consequentemente predispor a distúrbios de identidade de gênero na vida adulta[31].

O diagnóstico pré-natal vem sendo utilizado há três décadas em gestações de risco, isto é, de mães que já possuem uma criança portadora da forma clássica. Como a diferenciação da genitália externa inicia-se antes da sétima semana de gestação, recomenda-se iniciar o tratamento com dexametasona (DEXA) na dose de 20 mg/kg/dia, dividida em três vezes, antes desse período. A precocidade no início do tratamento com DEXA é crucial para se evitar a virilização genital[32].

No protocolo original de diagnóstico e tratamento pré-natal, a DEXA era iniciada para todas as gestações de risco assim que a gravidez fosse confirmada. A determinação do sexo fetal e da presença de mutações no gene *CYP21A2* era realizada através de aminiocentese entre 14 e 16 semanas de gestação ou preferencialmente por biópsia de vilo corial entre 10 e 12 semanas de gestação. Sendo o feto masculino, o uso da dexametasona deveria ser suspenso imediatamente. No caso de feto feminino, realizava-se a pesquisa das mutações no gene *CYP21A2* presentes no caso índex em DNA da vilosidade corial e, em caso de mutações em ambos os alelos, o tratamento devia ser continuado até o nascimento, caso contrário, o tratamento deveria ser interrompido[33].

Esse procedimento de tratamento pré-natal expunha fetos não afetados ao tratamento com dexametasona (exposição de sete fetos normais para cada um afetado), o que gerou controvérsias relativas aos riscos e benefícios dessa terapia. A incidência de abortos espontâneos, malformações, alterações nos parâmetros antropométricos (altura, peso e perímetro cefálico ao nascimento), crescimento e desenvolvimento foram iguais aos da população geral[34]. Entretanto, em 2007 uma casuística sueca com 26 crianças que receberam DEXA na vida fetal por um curto período de tempo demonstrou alterações cognitivas leves nas crianças não afetadas por HAC[35]. Esses dados não foram confirmados em casuística americana com número significativo de casos; porém, observou-se potencial comprometimento cognitivo em fetos afetados tratados com DEXA por toda a gestação[36]. Baseando-se nesses dados, as sociedades Europeia e Americana recomendam que o tratamento pré-natal seja exclusivamente realizado com protocolos de pesquisa.

Recentemente, novas metodologias moleculares têm permitido selecionar os pacientes que se beneficiariam com a terapia pré-natal, como a determinação do sexo utilizando DNA fetal em soro materno (sexagem fetal). A sexagem já pode ser realizada precocemente, com 7 semanas de idade gestacional, de forma não invasiva. Em casuística francesa com 258 fetos de risco que aguardaram a sexagem fetal para início do tratamento, o exame evitou o uso da DEXA em 68% dos fetos masculinos. Observou-se que a virilização genital foi evitada em 12 meninas afetadas que iniciaram o tratamento antes de 8 semanas de idade gestacional e minimizada naquelas que iniciaram o tratamento entre 8 e 9 semanas[37].

Outro estudo publicado recentemente, utilizando sequenciamento de nova geração da região franqueadora do gene *CYP21A2* nas amostras de DNA dos trios (pais, probando afetado e DNA fetal de soro materno), possibilitou a determinação do genótipo fetal, se afetado ou não afetado, com idade gestacional tão precoce quanto 5 semanas e 6 dias. Assim, o emprego das novas metodologias moleculares abre uma nova perspectiva para que o tratamento pré-natal seja realizado apenas no feto feminino afetado[38].

Com relação às mães, em geral, a terapia é bem tolerada, sendo citadas complicações em até 9% dos casos, tais como ganho excessivo de peso no primeiro trimestre de gestação, estrias violáceas e crescimento de pelos em

face[31]. Embora não tenha sido identificado aumento da frequência de hipertensão e/ou diabete gestacional, essas mães devem ser cuidadosamente monitoradas durante e gestação e o tratamento pré-natal deve ser, portanto, instituído apenas para as mães sadias.

A terapêutica pré-natal ainda é controversa, e, por ser uma metodologia recente, ainda não existem dados com relação à estatura final, puberdade e perfil psicológico das crianças submetidas a ela. Por outro lado, ela é importante porque permite a formação normal da genitália externa, evita erros de atribuição do sexo ao nascimento e ainda impede a ação excessiva de andrógenos no cérebro feminino fetal. O consenso adotado é que seja realizada apenas em hospitais escolas, com consentimento das famílias após serem explicados detalhadamente os potenciais riscos e benefícios, e que as crianças que forem submetidas à dexametasona pré-natal, afetadas ou não pela deficiência da 21-hidroxilase, sejam acompanhadas até a idade adulta.

Tratamento pós-natal

O tratamento pós-natal tem como objetivos repor as necessidades de glico e/ou mineralocorticoides, evitar a virilização dos genitais externos, prevenir a desidratação por perda de sal, controlar o hiperandrogenismo sem afetar a velocidade de crescimento, preservar a função gonadal, fertilidade e estatura final.

Nos pacientes em fase de crescimento, a medicação de escolha é a hidrocortisona na dose de 10 a 15 mg/m²/dia ou o acetato de cortisona 18 a 20 mg/m²/dia, divididos em três tomadas. A meia-vida curta desses glicocorticoides minimiza a supressão do crescimento e outros efeitos colaterais adversos que são frequentemente observados com glicocorticoides mais potentes, tais como a prednisona e a dexametasona[10,39].

Tratamento no período neonatal

Na fase aguda, o tratamento da crise de perda de sal consiste na hidratação com reposição de sódio e da administração endovenosa de hidrocortisona na dose inicial de 50 mg/m², seguida de manutenção com 25 a 50 mg/m² a cada oito horas até o reinício da alimentação. Compensada a fase aguda, introduz-se 9-alfa-fluor-hidrocortisona 150 a 250 mg via oral em dose única pela manhã e hidrocortisona 10 a 15 mg/m²/dia em três tomadas, com 20% da dose maior à noite. As crianças devem ser acompanhadas semanalmente durante o primeiro mês de vida e a seguir a cada 2 a 3 semanas para adequação da dose do mineralocorticoide, já que a sensibilidade renal ao mineralocorticoide aumenta subitamente, o que pode acarretar retenção hídrica, edema e até insuficiência cardíaca. O exame clínico deve avaliar peso, altura, velocidade de crescimento e pressão arterial. Nas crianças portadoras da forma perdedora de sal e em aleitamento materno exclusivo, associa-se cloreto de sódio na dose de 1 a 3 g/dia na água, que deve ser ingerida livremente[8,40].

Tratamento no período da infância

A dose de hidrocortisona necessária também é de 10 a 15 mg/m²/dia. Porém, com o crescimento observa-se diminuição da necessidade de 9-alfa-fluor-hidrocortisona, a dose varia geralmente de 150 a 200 mg/dia no primeiro ano de vida, de 100 a 150 mg/dia após os 2 anos e de 50 mg/dia após os 4 anos de idade[5,8]. As crianças são acompanhadas no HCFMUSP a cada 3 meses e é considerado como bom controle a ausência de sinais de virilização ou de Cushing, pressão arterial normal, velocidade de crescimento entre os percentis 25 e 90 de Tanner, controle do avanço da idade óssea e valores normais de androstenediona e testosterona para sexo e idade. As dosagens hormonais são obtidas trimestralmente e às 8 horas antes do recebimento das medicações (Quadro 1). É importante observar que os níveis de 17-hidroxiprogesterona permanecem elevados na maioria dos casos de forma clássica, mesmo dentre aqueles com bom controle. Nas crianças em uso de mineralocorticoides, devem ser mensurados os valores de sódio, potássio e atividade plasmática da renina. A grande maioria dos casos, apesar de apresentar níveis normais de sódio e potássio, mantém valores elevados da atividade plasmática de renina (4-7 ng/mL/h).

Tratamento na idade pós-puberal

Cessado o crescimento, o tratamento com glicocorticoide pode ser substituído por baixas doses de prednisona (5 a 7,5 mg/dia divididos em duas doses) ou dexametasona (0,25 a 0,75 mg/dia em dose única ao deitar), a fim de se facilitar a posologia. O controle hormonal é avaliado por dosagens de androstenediona no sexo masculino e de androstenediona e testosterona no sexo feminino, lembrando que na mulher essas dosagens devem ser realizadas apenas na fase folicular do ciclo menstrual. Os pacientes são monitorados quanto à presença de sinais de síndrome de Cushing iatrogênica, como ganho do peso, hipertensão arterial, estrias violáceas e osteopenia. Nos pacientes com a forma perdedora de sal deve-se manter o uso de 9-alfa-fluor-hidrocortisona na dose máxima de 50 mg/dia; entretanto, naqueles que apresentam valores normais da atividade plasmática da renina, deve-se avaliar a possibilidade de suspender a medicação gradativamente. Em aproximadamente 18% dos casos no HC-

Quadro 1. Protocolo para seguimento de pacientes com deficiência da 21-hidroxilase
▪ Retorno a cada 3 meses
▪ Avaliação clínica do estádio puberal
▪ Controle do peso e da velocidade de crescimento
▪ Avaliação de sinais de virilização ou Cushing
▪ Controle hormonal a cada 3 ou 4 meses
▪ Cálculo da dose da medicação pela superfície corpórea
▪ Controle anual da idade óssea
▪ Correção da ambiguidade genital até os 2 anos
▪ Acompanhamento psicológico durante todo o tratamento

FMUSP notou-se que pode haver melhora da capacidade de retenção de sal ao longo da vida (dados não publicados), sugerindo-se que o mecanismo responsável possa ser uma 21-hidroxilação extra-adrenal[41].

Em todas as faixas etárias é fundamental que o paciente receba um relatório médico contendo o diagnóstico, tratamento habitual e orientação frente a situações de emergência. Os familiares devem estar esclarecidos para a importância de se dobrar a dose do glicocorticoide em situações de estresse, febre ou infecções. Em casos de vômitos, desidratação ou cirurgias deverá ser administrada a hidrocortisona por via parenteral, além da hidratação necessária.

Correção cirúrgica da genitália externa

A criança tem noção de seu sexo a partir de 2 anos e, portanto, a genitoplastia precisa ser realizada antes dessa idade, por cirurgião com experiência em abordagem de atipia genital. A genitoplastia tem como objetivos proporcionar aspecto da genitália próximo ao normal, assim como permitir a sua funcionalidade. A cirurgia consiste na clitoroplastia, com manutenção da glande clitoriana tópica, ressecção do tecido fálico erétil, preservação do pedículo vasculonervoso, abertura do seio urogenital e ampliação do introito vaginal. A abertura do seio urogenital e a sua ampliação através de um retalho em forma de V invertido asseguram um introito vaginal sem estenose, dispensando a necessidade de cirurgia ou mesmo do uso de moldes para dilatação na idade adulta ou quando a paciente manifesta interesse para a atividade sexual[9,42].

Avaliação psicológica

Como toda doença crônica, é importante o acompanhamento psicológico para auxiliar na aceitação da doença pelo paciente e seus familiares, na aderência à terapia e na adequação do comportamento no sexo social. Na forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase descreve-se frequência maior de agressividade, timidez e comportamento social mais próximo do sexo masculino[9,31]. Na casuística do HCFMUSP, todas as pacientes tratadas desde a infância e com bom controle hormonal apresentam libido feminina. As pacientes que apresentam libido masculina são portadoras da forma clássica que tiveram seu tratamento iniciado apenas na adolescência por problemas sociais, e também aquelas que foram registradas e criadas no sexo social masculino por grave virilização da genitália externa. Os dados sugerem um papel mais importante dos níveis elevados de andrógenos na vida pós-natal atuando no comportamento sexual cerebral ao invés dos níveis elevados pré-natal.

Novos tratamentos

Apesar do tratamento adequado de substituição com glico e/ou mineralocorticoide, o resultado final ainda deixa a desejar, a estatura final na maior parte das casuísticas está entre –1 e –2 desvios-padrão em relação à estatura alvo[9,39,43]. A fim de otimizar os resultados do tratamento, tem sido proposta como terapêutica alternativa a associação de hidrocortisona em baixa dose, fludrocortisona, flutamida (inibidor da 5-alfarredutase tipo 2) e testolactona (inibidor da aromatase). Os resultados preliminares após 2 anos de tratamento foram promissores e indicam raros efeitos colaterais[44]. Porém, é necessário aguardar resultados em longo prazo para se confirmar a eficácia dessa terapia.

Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 17-alfa-hidroxilase

O citocromo P450c17 é expresso nas adrenais e gônadas e para a sua atividade catalítica também recebe um par de elétrons do P450 oxidorredutase[1]. Trata-se de uma única enzima que apresenta duas atividades enzimáticas, 17-alfa-hidroxilase e 17,20-liase, que são essenciais para a síntese de glicocorticoides e esteroides sexuais, respectivamente.

A deficiência do citocromo P450c17 é uma forma rara de hiperplasia adrenal congênita e estima-se que compreenda 1% dos defeitos enzimáticos adrenais. Sua incidência é de aproximadamente 1:50.000 nascimentos[10,14]; entretanto, no Brasil, é a segunda forma mais comum de hiperplasia adrenal congênita[45].

A presença da deficiência da 17-alfa-hidroxilase, isolada ou combinada, causa comprometimento da síntese de cortisol e consequentes aumento da secreção de ACTH e estímulo dos precursores, com acúmulo de progesterona, 11-desoxicorticosterona e corticosterona, e também dos esteroides 18-OH-corticosterona e 19-nor-desoxicorticosterona derivados da ação da 11-beta-hidroxilase tipo 1, presente na zona fasciculada (Figura 1). Apesar do comprometimento da produção de cortisol, os pacientes raramente apresentam insuficiência adrenocortical, em decorrência da proteção pelo aumento da corticosterona, que possui fraca atividade glicorticoide. Quando associada à deficiência da 17,20-liase ocorre comprometimento da síntese dos esteroides sexuais nas adrenais e nas gônadas, resultando em hipogonadismo em ambos os sexos e em distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY. A apresentação clínica mais frequente é de indivíduos com fenótipo feminino, 46,XX ou 46,XY, que procuram assistência médica por ausência de desenvolvimento puberal e amenorreia primária. Esses pacientes apresentam proporções eunucoides e frequentemente hipertensão com alcalose hipocalêmica.

A deficiência da 17-alfa-hidroxilase tem seu diagnóstico confirmado na presença de concentrações elevadas de 11-desoxicorticosterona e de corticosterona, entretanto, essas dosagens hormonais exigem metodologias que não são disponíveis em todos os centros. Em estudo brasileiro, no qual foi realizado o diagnóstico molecular adjunto ao diagnóstico hormonal, observou-se que todos os pacientes apresentaram valores basais elevados de progesterona, 0,7 a 14 ng/mL, em comparação com os

respectivos valores normais[46]. A vantagem da dosagem da progesterona é de ser um método fácil, disponível em larga escala e que permite adequado diagnóstico. Adicionalmente, identifica-se também hipocalemia em 82% dos casos, valores pouco elevados de ACTH, atividade plasmática da renina suprimida e cortisol basal baixo ou no limite inferior do normal, mas com resposta diminuída no teste de estímulo com ACTH sintético. Os pacientes em idade puberal e/ou adultos apresentam valores aumentados de LH e FSH e diminuídos de testosterona e estradiol[46].

Genética molecular

O P450c17 é codificado por um único gene contendo oito éxons, o gene *CYP17A1*, localizado no cromossomo 10q24.3, expresso nas adrenais e gônadas. Mutações no gene *CYP17A1* podem causar uma das seguintes síndromes: deficiência isolada da 17-alfa-hidroxilase, deficiência isolada da 17,20-liase ou as duas deficiências combinadas. Atualmente são conhecidas mais de cem mutações que consistem basicamente na substituição de nucleotídeos, microdeleções ou microinserções, sendo que a maioria delas causa deficiência de ambas as atividades enzimáticas em estudos de mutagênese e expressão *in vitro*[46,47]. Para algumas das mutações descritas na deficiência do P450c17, sugere-se efeito de gene fundador em grupos étnicos específicos. Na população brasileira esse mecanismo foi identificado em pacientes portadores das mutações R362C e W406R com ascendência portuguesa e espanhola, respectivamente[45].

Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase

A hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (3-beta-HSD) é uma rara doença autossômica recessiva, afeta ambos os sexos e compromete a síntese esteroidogênica adrenal e gonadal.

A enzima 3-beta-HSD catalisa a conversão de pregnenolona, 17-OH-pregnenolona, deidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediol para progesterona, 17-OH-progesterona, androstenediona e testosterona, respectivamente (Figura 1). Existem duas isoenzimas 3-beta-HSD, denominadas tipos I e II, que apresentam 94% de homologia e são codificadas por dois genes distintos localizados no cromossomo 1q13.1. O gene codificador da isoenzima tipo I é expresso na placenta e em tecidos periféricos e o tipo II nas adrenais, ovários e testículos[47].

A deficiência da 3-beta-HSD apresenta um espectro de manifestações clínicas, variando de uma forma grave com perda de sal e atipia genital a uma forma não perdedora de sal com genitália externa normal, mas com pubarca precoce na infância e/ou hirsutismo e irregularidade menstrual na vida adulta. As pacientes 46,XX devido ao aumento de DHEA, que possui pequena atividade androgênica, apresentam virilização pré-natal da genitália externa, mas em geral de forma menos grave do que a observada nas formas clássicas das deficiências da 21 e da 11-hidroxilase[48]. Uma vez que esta enzima também é expressa nos testículos, indivíduos 46,XY apresentam atipia genital e graus variáveis de hipogonadismo por comprometimento da síntese de testosterona.

Laboratorialmente observa-se aumento dos esteroides delta-5 e também dos delta-4, por conversão pela enzima tipo 1 nos tecidos periféricos. Entretanto, com a adição dos estudos moleculares, observa-se que apenas os valores da 17-OH-pregnenolona e a razão 17-OH-pregnenolona/cortisol, basais ou pós-estímulo com ACTH, discriminam os indivíduos afetados pela forma não perdedora de sal dos normais[49]. Os critérios diagnósticos anteriormente utilizados como os valores pós-estímulo de DHEA e as relações 17-OH-pregnenolona/17-OH-progesterona e DHEA/androstenediona apresentam grande sobreposição entre os indivíduos com e sem diagnóstico molecular da deficiência da 3-beta-HSD. Esses dados foram reproduzidos posteriormente em outro estudo de pacientes brasileiros, no qual os valores mínimos da 17-OH-pregnenolona basal e pós-estímulo com ACTH foram maiores ou iguais a 25 e 36 desvios-padrão da média populacional, respectivamente, e os valores da razão 17-OH-pregnenolona/cortisol basal e pós-estímulo foram iguais ou maiores que 29 e 52 desvios-padrão, respectivamente[50].

Genética molecular

A hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 3-beta-HSD é decorrente de mutações no gene tipo II *HSD3B2*, que possui quatro éxons e localiza-se no cromossomo 1p11-13. Atualmente, mais de 40 mutações são descritas ao longo de todo o gene e relacionam-se a um espectro de manifestações clínicas de acordo com o comprometimento na atividade enzimática. As mutações que criam códons prematuros de parada ou alteram a rede de leitura associam-se à forma perdedora de sal, enquanto as mutações que substituem aminoácidos, quando abolem totalmente a atividade enzimática ou a diminuem para 10%, associam-se às formas perdedora de sal e não perdedora, respectivamente[47,48].

Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 11-beta-hidroxilase

Para a síntese tanto do cortisol quanto da aldosterona é necessária a 11-beta-hidroxilação da 11-desoxicorticosterona e do 11-beta-desoxicortisol, respectivamente. Entretanto, esses passos são catalisados por diferentes enzimas nas camadas glomerulosa e fasciculada. Na produção da aldosterona é necessária a ação da enzima aldosterona sintase, codificada pelo gene *CYP11B2*, expresso apenas na camada glomerulosa do córtex adrenal, e que apresenta as atividades 11-beta-hidroxilase, 18-hidroxilase e metiloxidase. Na produção do cortisol é necessária a ação da 11-be-

ta-hidroxilase que converte o 11-desoxicortisol em cortisol, sendo codificada pelo gene *CYP11B1*, e expresso nas camadas fasciculada e reticular do córtex adrenal[51].

A deficiência da 11-beta-hidroxilase corresponde a 5 a 8% dos casos de hiperplasia adrenal congênita, com frequência estimada de 1:100.000 a 1:200.000 nascimentos[10,52]. Ocorre diminuição da conversão do 11-desoxicortisol e da 11-desoxicorticosterona em cortisol e corticosterona, respectivamente. A diminuição da produção de cortisol resulta no aumento da secreção de ACTH, estímulo da esteroidogênese e aumento dos precursores, com desvio para a síntese de andrógenos (Figura 1).

A doença é classificada nas formas clássica e não clássica. Na forma clássica, os níveis pré-natais elevados dos andrógenos adrenais causam virilização da genitália externa de fetos femininos, de forma semelhante à observada na deficiência da 21-hidroxilase. Sem diagnóstico e tratamento adequados, ocorre virilização pós-natal em ambos os sexos, caracterizada por aumento do clitóris ou pênis, pubarca precoce, aumento da velocidade de crescimento e avanço da idade óssea, resultando em baixa estatura final. Pode ocorrer também hipertensão arterial em aproximadamente 60% dos casos de forma clássica, devido ao acúmulo de 11-desoxicorticosterona[5,48].

A forma não clássica é relativamente incomum e caracteriza-se por manifestações hiperandrogênicas na vida pós-natal. Meninas afetadas nascem com genitália externa normal ou clitoromegalia leve, e posteriormente podem ocorrer em ambos os sexos pubarca precoce com avanço da idade óssea. Mulheres adultas podem apresentar oligomenorreia e hirsutismo, entretanto, essa deficiência enzimática deve ocorrer em menos do que 1% dos casos com hirsutismo, e diferentemente da forma clássica, hipertensão arterial não ocorre[14].

O diagnóstico hormonal da deficiência da 11-beta-hidroxilase é confirmado pela dosagem de 11-desoxicortisol, que apresenta valores basais muito elevados na forma clássica, geralmente acima de 100 ng/mL nos casos atendidos no HCFMUSP. Observam-se também valores elevados da 11-desoxicorticosterona, testosterona e ACTH, e níveis suprimidos da atividade plasmática da renina. A 17-OH-progesterona basal pode estar um pouco elevada, mas em valores muito menores aos observados na forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase. A forma não clássica deve ser investigada em casos de pubarca precoce e em toda paciente com manifestações hiperandrogênicas; seu diagnóstico é realizado com valores pós-estímulo de 11-desoxicortisol três vezes acima do percentil 95 dos indivíduos normais[14].

Genética molecular

Os genes *CYP11B1* e *CYP11B2* localizam-se no cromossomo 8, possuem nove éxons dispostos em 7 kB e estão separados entre si por 40 kB. A deficiência da 11-beta-hidroxilase é causada por mutações no gene *CYP11B1*, as quais se distribuem ao longo de todo o gene, porém a maioria delas se origina de uma proteína truncada e encontra-se principalmente entre os éxons 6 e 8[5]. Mais do que 90 mutações já foram descritas, algumas são recorrentes, principalmente em certos grupos étnicos, o que sugere um efeito de gene fundador[51]. De forma semelhante, um estudo de pacientes brasileiros identificou a mutação Q356X em seis pacientes negros não aparentados apresentando efeito de gene fundador[48,51].

Hiperplasia adrenal congênita lipoide

A hiperplasia adrenal congênita lipoide é a forma mais grave de hiperplasia adrenal congênita, podendo se manifestar com quadro de insuficiência adrenal no período neonatal ou em fases precoces da infância, que se não tratada com glicocorticoide e mineralocorticoide pode levar ao óbito. A doença ocorre em decorrência de um erro herdado na síntese de todos esteroides adrenais e gonadais, precisamente na conversão do colesterol para pregnenolona, levando ao acúmulo de ésteres de colesterol nas células. Sua incidência não é conhecida, mas é observada principalmente em japoneses, coreanos e palestinos[53,54].

As crianças afetadas apresentam insuficiência adrenocortical no período neonatal ou na infância, decorrente da síntese prejudicada de mineralocorticoides e de glicocorticoides, e intensa pigmentação da pele secundária ao aumento do ACTH[54]. Como a esteroidogênese testicular também está afetada, homens 46,XY nascem com genitália externa feminina ou atípica. Laboratorialmente, observam-se valores basais baixos de cortisol, aldosterona e valores elevados de ACTH e da atividade plasmática da renina.

Na maioria dos defeitos de síntese adrenais observa-se um espectro de manifestações de acordo com o comprometimento da atividade enzimática. De forma similar, recentemente foram descritos pacientes portadores de uma forma leve de hiperplasia adrenal congênita lipoide, dois meninos (46,XY) com virilização normal da genitália externa, cujas manifestações clínicas iniciais de insuficiência adrenocortical ocorreram entre 2 e 3 anos de idade[54].

Genética molecular e fisiopatologia

O defeito molecular da hiperplasia adrenal congênita lipoide foi inicialmente demonstrado pela presença de mutações no gene codificador da proteína STAR[2,53], localizado no cromossomo 8p11.2. A STAR medeia as ações rápidas do ACTH e da angiotensina II no córtex adrenal e do hormônio luteinizante (LH) nas gônadas, permitindo rápido aumento nas concentrações circulantes dos esteroides em reposta ao estímulo fisiológico. O seu mecanismo de ação ainda é parcialmente compreendido, mas sabe-se que aumenta o fluxo de colesterol da membrana externa para membrana interna mitocondrial, onde o colesterol é convertido em pregnenolona, iniciando a esteroidogênese.

A maioria dos casos com hiperplasia adrenal congênita lipoide apresenta mutações no gene *STAR*, sendo que foram descritas várias mutações e algumas delas ocorrem

em frequência maior em certas populações, como a mutação Q258X em japoneses e coreanos e a mutação R128L em árabes[47].

Embora a STAR seja necessária para a resposta aguda da esteroidogênese, níveis baixos de esteroidogênese podem ocorrer na sua ausência, e isso explicaria a fisiopatologia da hiperplasia adrenal congênita lipoide em dois eventos. A presença de mutações no gene da STAR abole a resposta aguda a ACTH, angiotensina II e LH (primeiro evento), com consequente estímulo da captação de LDL colesterol, síntese *de novo* de colesterol e acúmulo em gotas lipídicas nas células esteroidogênicas causando a lesão celular (segundo evento). Esse modelo de lesão explicaria algumas manifestações clínicas, por exemplo, casos em que a crise da perda de sal aparece relativamente tarde, pois a angiotensina no período fetal não estimula a camada glomerulosa e, portanto, não causa lesão celular por acúmulo do colesterol. Pacientes 46,XX feminizam espontaneamente na adolescência, pois a esteroidogênese ovariana é quiescente na infância e os primeiros efeitos tróficos do LH ocorrem apenas na puberdade; entretanto, os indivíduos 46,XY não apresentam desenvolvimento puberal espontâneo devido à precoce lesão testicular.

Considerando que para manutenção da gravidez é necessária a produção de progesterona, e que sua produção a partir do segundo trimestre depende da ação da P450scc placentária, supunha-se que mutações do gene P450scc seriam incompatíveis com a gestação até o termo. No entanto, posteriormente foram descritos pacientes portadores de mutações no gene *CYP11A*, localizado no cromossomo 15q23-q24, codificador da enzima P450scc[33]. Clinicamente, estes pacientes apresentam quadro indistinguível dos pacientes portadores de mutações na STAR.

Hiperplasia adrenal congênita por deficiência do P450 oxidorredutase

A deficiência do P450 oxidorredutase (POR), à exceção dos defeitos de síntese descritos anteriormente que resultam de um bloqueio enzimático específico, é caracterizada pela deficiência combinada das enzimas 21-hidroxilase e 17-alfa-hidroxilase[3,4].

A maioria dos pacientes apresenta insuficiência adrenocortical, mas a secreção basal de cortisol pode estar normal; nestes, a resposta do cortisol ao estímulo com ACTH está diminuída. As pacientes 46,XX nascem com virilização da genitália externa de forma similar à deficiência da 21-hidroxilase, o que denota excesso da produção androgênica pré-natal, mas diferem entre si por ausência de virilização pós-natal. As gestantes podem apresentar acne e/ou hirsutismo que regridem após o parto. As manifestações clínicas maternas e fetais da deficiência do POR são semelhantes à do luteoma gravídico[1]. Também pode ocorrer uma forma leve, com manifestações no período puberal tais como amenorreia primária e presença de ovários policísticos, mas ela distingue-se da síndrome de ovários policísticos pela ausência de hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia[3].

Nos indivíduos 46,XY ocorre comprometimento da produção androgênica testicular fetal e consequente distúrbio desenvolvimento sexual 46,XY; porém, são também descritos casos com genitália externa normal[55].

Podem estar presentes malformações esqueléticas em ambos os sexos semelhantes às da síndrome de Antley-Bixley, que é causada por mutações no gene *FGFR2* com padrão de herança autossômica dominante. Dentre as malformações destacam-se a craniossinostose, sinostose radioumeral, hipoplasia de face, implantação baixa das orelhas, aracnodactilia e clinodactilia.

Laboratorialmente a doença caracteriza-se por concentrações elevadas de progesterona e 17-OH-progesterona, sendo que esta última em concentrações menores do que a forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase, valores baixos dos esteroides sexuais e ausência de deficiência de mineralocorticoide, e geralmente são encontrados valores normais de aldosterona e da atividade plasmática da renina[3,55].

Genética molecular

Apesar das evidências bioquímicas de deficiência combinada das enzimas 21 e 17-alfa-hidroxilase, não foram identificadas mutações nos genes *CYP21A2* e *CYP17*. A base molecular da deficiência do P450 oxidorredutase foi definida através da identificação de mutações no gene codificador do citocromo P450, localizado no cromossomo 7q11.2[3]. Esse citocromo é um doador obrigatório de elétrons a partir do NADPH para todos os citocromos P450 tipo II, incluindo-se os citocromos envolvidos na esteroidogênese, P450c21, P450c17 e P450aromatase (Figura 7). Adicionalmente, as enzimas que participam da síntese dos esteróis, como a 14-alfa-lanosterol demetilase, também requerem a doação de elétrons pelo P450 oxidorredutase para a sua atividade catalítica. O comprometimen-

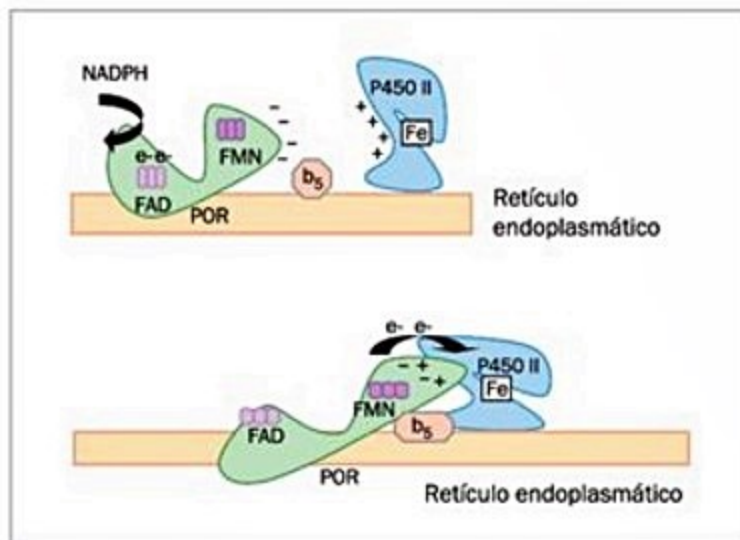



Figura 7. Transferência de elétrons a partir do NADPH pelo citocromo P450 oxidorredutase para as enzimas citocromais P450 tipo II.

to da atividade de 14-alfa-lanosterol deve estar associado às malformações ósseas observadas nesta doença.

Mais do que 50 mutações já foram descritas no gene *POR*. A mutação em populações caucasianas é a A287P e na população japonesa é a R457H, com a qual se identifica efeito de gene fundador[4,55].

Considerações finais

A deficiência das enzimas 21-hidroxilase, 17-alfa-hidroxilase, 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase, 11-hidroxilase, 20-22 colesterol desmolase, da proteína STAR e do P450 oxidorredutase diminuem a produção de cortisol e consequentemente aumentam a produção do ACTH, levando à hiperplasia do córtex adrenal. Essas deficiências causam quadros clínicos distintos, que estão na dependência dos esteroides que apresentam sua síntese deficiente ou em excesso. Esses defeitos apresentam herança autossômica recessiva, com exceção da deficiência da P450scc que também pode ocorrer por haploinsuficiência, tornando-se, portanto, necessária a investigação dos familiares de um afetado.

As deficiências da 21-hidroxilase, 3-beta-HSD, P450scc e STAR podem causar crise de perda se sal com hiponatremia e hiperpotassemia, enquanto a deficiência da 11-beta-hidroxilase e 17-alfa-hidroxilase podem associar-se com hipertensão arterial e hipocalemia. Dentre as inúmeras causas de atipia genital (distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX e 46,XY), a deficiência da 21-hidroxilase é a mais frequente nos pacientes do HCFMUSP e corresponde a aproximadamente 35% dos casos.

No sexo 46,XX, além da forma clássica da 21-hidroxilase, as deficiências da 11-beta-hidroxilase, do P450 oxidorredutase e em menor intensidade da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase causam distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX; entretanto, na deficiência do POR não ocorre virilização pós-natal. No sexo 46,XY, as deficiências da 17-alfa-hidroxilase, 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase, 20-22 colesterol desmolase, da proteína STAR e do POR podem causar distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY, uma vez que essas proteínas também são expressas nas gônadas.

O diagnóstico hormonal dos defeitos de síntese nas adrenais é realizado pelos valores hormonais elevados dos precursores ao bloqueio enzimático. Quatro defeitos de síntese apresentam valores elevados de 17-OH-progesterona, o que pode levar ao erro diagnóstico: as deficiências da 21-hidroxilase, 11-beta-hidroxilase, 17-alfa-hidroxilase e do P450 oxidorredutase, porém, apenas a forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase cursa com valores muito elevados, maiores do que 50 mg/mL.

Os tratamentos dos diferentes defeitos de síntese adrenal visam a reposição com glicocorticoide de forma semelhante aos da deficiência 21-hidroxilase e de mineralocorticoide para as formas perdedoras de sal. A reposição com glicocorticoide também diminui os esteroides que estão em excesso, como os andrógenos nas formas virilizantes, e nas deficiências da 11-beta-hidroxilase e 17-alfa-hidroxilase pode ainda normalizar a hipertensão arterial.

Nos pacientes 46,XX e 46,XY com atipia genital é importante a correção cirúrgica antes dos dois anos de idade. A decisão da feminização ou virilização da genitália deve considerar vários aspectos, como funcionalidade da genitália, fertilidade e o desejo dos pais, após esclarecimento e avaliação psicológica. Na idade puberal, as deficiências que se acompanham da diminuição da produção de esteroides sexuais, como a da 17-alfa-hidroxilase, 3-beta-HSD, STAR, P450scc e POR, devem receber reposição com doses progressivas de estrógeno ou testosterona, de acordo com o sexo social.

Referências bibliográficas

1. Miller WL. Minireview: regulation of steroidogenesis by electron transfer. Endocrinol. 2005;146: 25444-50.
2. Bose HS, Sugawara T, Strauss 3rd JF, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. International Congenital Adrenal Hyperplasia Consortion. N Engl J Med. 1996;335:1870-8.
3. Fluck CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Vergr CF, et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixley syndrome. Nat Genet. 2004;36: 228-30.
4. Miller WL. P450 oxidoreductase deficiency: a new disorder of steroidogenesis with multiple clinical manifestations. Trends Endocrinol Metab. 2004;15: 311-5.
5. Speiser PW. Congenital adrenal hydroxylase owing to 21-hydroxylase deficiency. In: Endocrinol Metab Clin North America, Ed: Speiser PW Philadelphia: Saunders Company - 2001, pgs 31-59.
6. Silveira EL, dos Santos EP, Bachega TA, van der Linden Nader I, Gross JL, Elnecave RH. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred – an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008;21(5):455-60 .
7. Prader VA, Vollkommen MA. Geni taletwicklung und salzverlustsyndrom bei madchen mit kongnitalem androgenitalem syndrom. Helv Paediatr Acta. 1958;13:5-14.
8. Bachega TASS, Madureira G, Brenlha EML, Ueti RC, Inácio M, Dènis FT et al. Tratamento da hiperplasia supra-renal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001;45:64-72.
9. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 2000;21(3):245-91.
10. Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Guerra Jr G. Hiperplasia congênita das supra-renais. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C, Eds. Endocrinologia para o pediatra. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 269-76.
11. Bachega TASS, Billerbeck AE, Parente EB, Lemos-Mariani SHV, Baptista MTM, de Mello MP, et al. Estudo multicêntrico de pacientes brasileiros com deficiência da 21-hidroxilase: correlação do genótipo com o fenótipo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48:697-4.
12. Bachega TASS, Billerbeck AEC, Marcondes JAM, Madureira G, Arnhold IJP, Mendonca BB. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol. 2000;52:601-7.
13. Giacaglia LR, Mendonca BB, Madureira G, Melo KF, Suslik CA, Arnhold IJ, Bachega TASS. Adrenal nodules in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: regression after adequate hormonal control. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14:415-9.
14. Torres N, Amaral FC, Castro M. Hiperplasia adrenal congênita. In: Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB, eds. Endocrinologia. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 615-32.
15. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. J Clin Endocrinol Metab. 1983;57:320-6.
16. Bachega TASS, Brenlha EML, Billerbeck AEC, Marcondes JAM, Madureira G, Arnhold IJP, Mendonca BB. Variable ACTH-stimulated 17-hydroxyprogesterone values in 21-hydroxylase deficiency carriers are not related to the different *CYP21* gene mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:786-90.
17. Tonetto-Fernandes V, Lemos-Marini SHV, Kuperman H, Ribeiro-Neto LM, Varreschi ITN, Kater CE; Brazilian CAH Multicenter Study Group. Serum 21-deoxycortisol, 17-hydroxyprogesterone, and 11-deoxycortisol in classic congenital adrenal hyperplasia: Clinical and hormonal correlations and identification of patients with 11b-hydroxylase deficiency among a large group with allerged 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2179-84.
18. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. Proc Natl Acad Sci USA. 1986;83:5111-5.
19. Araújo MDE, Sanches MR, Suzuki LA, Guerra Júnior G, Farah SB, de-Mello MP. Molecular analysis of *CYP21* and *C4* genes in Brazilian families with the classical form of steroid 21-hydroxylase deficiency. Braz J Med Biol Res. 1996;29:1-3.

20. Bachega TASS, Billerbeck AEC, Madureira G, Arnhold IJP, Medeiros MA, Marcondes JAM, et al. Low frequency of *CYP21B* deletions in Brazilian patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum Hered. 1999;49:9-14.
21. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusié-Luna MT, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Invest. 1992;90:584-95.
22. Bachega TASS, Billerbeck AEC, Madureira G, Marcondes JAM, Longui CA, Leite MV, et al. Molecular genotype in Brazilian patients with classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:4416-9.
23. Paulino LC, Araújo M, Guerra-Junior G, Lemos-Marini SHV, de Mello, MP. Mutation distribution and *CYP21/C4* locus variability in Brazilian families with the classical form of the 21-hydroxylase deficiency. Acta Pædiatr. 1999;88:275-83.
24. Witchel SF, Smith R, Crivellaro CE, Mana TD, Dichtchekenian V, Setian N, Damiani D. *CYP21* mutations in Brazilian patients with 21-hydroxylase deficiency. Hum Genet. 2000;106:414-9.
25. Torres N, Mello MP, Germano CMR, Elias LLK, Moreira AC, Castro M. Phenotype and genotype correlation of the microconversion from the *CYP21A1P* to *CYP21A2* gene in congenital adrenal hyperplasia. Braz J Med Biol Res. 2003;36:1311-8.
26. Billerbeck AEC, Bachega TASS, Frazzatto ET, Nishi MY, Goldberg AC, Marin MLC, et al. A novel missense mutation GLY424SER, in Brazilian patients with 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:2870-2.
27. Billerbeck AEC, Mendonça BB, Pinto EM, Madureira G, Arnhold IJP, Bachega TASS. Three novel mutations in *CYP21* gene in Brazilian patients with the classical form of 21-hydroxylase deficiency due to a founder effect. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4314-7.
28. Lau IF, Soardi FC, Lemos-Marini SHV, Guerra-Junior G, Baptista MTM, de Mello MP. H28+C insertion in *CYP21* gene: A novel frameshift mutation in a Brazilian patient with the classical form of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5877-80.
29. Higashi Y, Hiromasa T, Yanae A, Miki A, Nakura J, Kondo T, et al. Effects of individual mutations in the P450(c21) pseudogene on the P450(c21) activity and their distribution in the patient genomes of congenital steroid 21-hydroxylase deficiency. J Biochem. 1991;109:638-44.
30. Tusié-Luna MT, Speiser PW, Dumic M, New MI, White PC. A mutation (Pro-30 to Leu) in *CYP21* represents a potential nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency allele. Mol Endocrinol. 1991;5:685-92.
31. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5651-7.
32. Forest MG, Betuel H, David M. Prenatal treatment in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: up-date 88 of the French multicentric study. Endocr Res. 1989;15(1-2): 277-301.
33. Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ, New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(7):2014-20.
34. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(11):3872-80.
35. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM, Wedell A, et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2):542-8.
36. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M, New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol. 2012;167(1):103-10.
37. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C, et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(4):1180-8.
38. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):E1022-30.
39. Bachega TASS. Fatores que podem predizer a estatura final na deficiência da 21-hidroxilase. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005;49:867-9.
40. Bachega TASS, Billerbeck AEC, Mendonça BB. Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C, Eds. Endocrinologia para o pediatra. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 420-6.
41. Speiser PW, Agdere L, Ueshiba H, White PC, New MI. Aldosterone synthesis in salt wasting congenital adrenal hyperplasia with complete absence of adrenal 21-hydroxylase. New Engl J Med. 1991;324:145-9.
42. Sircili MHP, Mendonca BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TASS, Queiroz e Silva FA. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. Clinics. 2006;61:209-14.
43. Lemos-Marini SHV, Guerra-Jr G, Morcillo AM, Baptista MTM, Silva LO, Maciel-Guerra AT. Hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase: altura final de 27 pacientes com a forma clássica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49:902-7.
44. Mercke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler Jr GB. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:1114-20.
45. Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ; Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study Group. Two prevalent *CYP17* mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:49-60.
46. Martin RM, Lin CJ, Costa EMF, Oliveira ML, Carrilho A, Villar H, et al. P450c17 Deficiency in Brazilian patients: biochemical diagnosis through progesterone levels confirmed by *CYP17* genotyping. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:5739-46.
47. Stratakis CA, Bossis I. Genetics of the adrenal gland. Reviews Endoc Metab Dis. 2004;5:53-68.
48. Castro M, Elias LL. Causas raras de pseudo-hermafroditismo feminino: quando suspeitar. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49:126-37.
49. Marui S, Castro M, Latronico AC, Elias LLK, Arnhold IJP, Moreira AC, Mendonça BB. Mutations in the type II 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (*HSD3B2*) gene can cause premature pubarche in girls. Clin Endocrinol. 2000;52:67-75.
50. Mermejo LM, Elias LLK, Marui S, Moreira AC, Mendonça BB, Castro M. Refining hormonal diagnosis of type II 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on *HSD3B2* genotyping. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:1287-93.
51. Mello MP, Penachioni JY, Amaral FC, Castro M. Deficiência da 11-hidroxilase. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48:713-23.
52. Krone N, Grischuk Y, Muller M, Volk RE, Grötzinger J, Holterhus PM, et al. Analyzing the functional and structural consequences of two point mutations (P94L and A368D) in the *CYP11B1* gene causing congenital adrenal hyperplasia from 11-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2682-8.
53. Fujieda K, Okuhara K, Abe S, Tajima T, Mukai T, Nakae J. Molecular pathogenesis of lipoid congenital adrenal hyperplasia and adrenal hypoplasia congenital. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003;85:483-9.
54. Baker BY, Lin L, Kim CJ, Raza J, Smith CP, Miller WL, Achermann JC. Nonclassic congenital lipoid adrenal hyperplasia: a new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4781-5.
55. Adachi M, Tachibana K, Asakura Y, Yamamoto T, Hanaki K, Oka A. Compound heterozygous mutations of cytochrome P450 oxidoreductase gene (*POR*) in two patients with Antley-Bixley syndrome. Am J Med Genet. 2004;128A(4):333-9.

21 Insuficiência Adrenal

Larissa Garcia Gomes
Milena Gurgel Teles Bezerra
Tânia Aparecida Sartori Sanchez Bachega

SUMÁRIO

Insuficiência adrenal

A insuficiência adrenal ou adrenocortical é uma síndrome clínica decorrente da deficiência da produção de cortisol. De acordo com a sua origem, pode ser classificada em primária ou secundária. A insuficiência adrenal primária, também conhecida como doença de Addison, provoca deficiência de glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos, sendo decorrente de patologias que promovem destruição do córtex adrenal, que alteram o seu desenvolvimento ou que interferem na síntese de esteroides adrenais. Na insuficiência adrenal secundária, a deficiência é apenas de glicocorticoide e decorre da produção reduzida do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), resultante de patologia hipofisária ou hipotalâmica. Nesses casos, frequentemente, observa-se a associação com a deficiência de outros hormônios hipofisários ou hipotalâmicos. Consequentemente, frente a um caso de insuficiência adrenal é de fundamental importância se esclarecer o processo etiológico em cada uma das condições citadas, uma vez que a ausência de tratamento específico pode repercutir em aumento da morbimortalidade.

Prevalência e etiologia

Insuficiência adrenal primária

A doença de Addison é uma condição rara, com uma prevalência de 110 a 140 casos/milhão e uma incidência de 4,4 a 5,6 casos/milhão de habitantes, tendo maior preponderância no sexo feminino (2,6:1)[1-4]. As causas de insuficiência adrenal primária podem ser subdivididas em adquiridas ou genéticas (Quadro 1). Dentre as possíveis etiologias adquiridas é possível citar as doenças autoimunes, infecções por tuberculose, fungos ou vírus, infiltração por neoplasias primárias ou metastáticas, hemorragias ou trombose de adrenais, doenças granulomatosas e drogas que diminuem a esteroidogênese adrenal. Nas diversas populações, a causa mais frequente de doença de Addison em adultos é a adrenalite autoimune (68 a 94% dos casos), a qual pode apresentar-se de forma isolada ou, em cerca de metade dos casos, associada a outros distúrbios autoimunes endócrinos e não endócrinos, caracterizando as síndromes poliglandulares autoimunes[5-7]. Em nosso meio, a adrenalite autoimune também representa o principal fator etiológico, seguida pela infecção por tuberculose e paracoccidioidomicose[6].

Geralmente, para que ocorra a sintomatologia de insuficiência adrenal, deve haver acometimento das duas adrenais, levando a uma diminuição da reserva adrenal para menos do que 10%. Entre as causas genéticas estão incluídas a hiperplasia adrenal congênita (HAC), adrenoleucodistrofias, hipoplasia adrenal congênita (mutações nos genes *DAX-1* e *SF-1*), deficiência familial de glicocorticoide, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Smith-Lemli-Opitz etc[8]. A hiperplasia adrenal congênita é a principal causa de insuficiência adrenal primária na infância, destacando-se as deficiências das enzimas 21-hidroxilase (que corresponde a 90% dos casos), 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase, STAR e 20,22-desmolase[9].

Adrenalite autoimune

A destruição das adrenais por mecanismo autoimune resulta em adrenais atróficas, com perda substancial das células do córtex e, usualmente, a camada medular encontra-

Quadro 1. Etiologia da insuficiência adrenal primária

Causas adquiridas
Autoimune: esporádica ou associada às síndromes poliglandulares autoimunes
Infecciosa: tuberculose, fungos, citomegalovírus, HIV, histoplasmose
Doenças infiltrativas: amiloidose, hemocromatose
Doenças malignas: carcinoma de pulmão, mama, linfoma, melanoma
Adrenalectomia bilateral
Hemorragia intra-adrenal: septicemia, trauma, uso de anticoagulantes
Medicamentos: cetoconazol, metirapona, rifampicina, fenitoína
Causas genéticas
Hiperplasia adrenal congênita associada à insuficiência adrenal (HAC)
Hipoplasia adrenal congênita (mutações no SF-1 e DAX-1)
Adrenoleucodistrofia
Deficiência familiar de glicocorticoide
Síndrome de Smith-Lemli-Optiz
Síndrome de Kearns-Sayre

-se intacta. Em 60 a 75% dos casos são encontrados anticorpos antienzimas esteroidogênicas (anti-21-hidroxilase, anti-P450scc). Nas primeiras duas décadas de vida, pacientes com insuficiência adrenal autoimune relacionada às síndromes poliglandulares autoimunes são geralmente do sexo feminino, enquanto os pacientes com insuficiência adrenal autoimune isolada são comumente do sexo masculino. A prevalência torna-se igual entre os sexos na terceira década e depois volta a ser maior no sexo feminino (81%)[7,10].

Nas síndromes poliglandulares autoimunes, as doenças autoimunes mais comumente associadas à doença de Addison são: tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, gastrite crônica atrófica, diabete melito do tipo 1, hipoparatireoidismo, hipogonadismo hipergonadotrófico, vitiligo, alopecia, doença celíaca e anemia perniciosa[5,7].

A síndrome poliglandular autoimune do tipo 1, também denominada de APECED (poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica) é muito rara, decorre de mutações no gene *AIRE* (*autoimmune regulator*) com padrão de herança autossômica recessiva. As manifestações mais comuns são a candidíase mucocutânea (em 73 a 100% dos casos), o hipoparatireoidismo (80 a 90%) e a insuficiência adrenal (60 a 100%), as quais geralmente aparecem nessa ordem[7]. A síndrome poliglandular autoimune do tipo 2 ou síndrome de Schmidt é bem mais frequente do que a do tipo 1, apresenta herança autossômica dominante e predomina no sexo feminino, entre 20 e 40 anos. As três manifestações clínicas mais comuns nessa síndrome são doença de Addison (em 100% dos casos), doença autoimune da tireoide (69 a 82%) e diabete melito do tipo 1 (30 a 52%)[7,11,12]. Outras manifestações que também podem estar presentes nas duas síndromes incluem hipogonadismo hipergonadotrófico, vitiligo, alopecia e síndrome de má absorção intestinal.

Adrenalite infecciosa

Uma variedade de infecções pode levar à insuficiência adrenal, tais como: tuberculose, infecções fúngicas como paracoccidioidomicose, histoplasmose, coccidioidomicose e criptococose, além de infecção por citomegalovírus. Em estudo recente realizado pela Universidade Federal de São Paulo e pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, a adrenalite autoimune (39%), paracoccidioidomicose (28%) e tuberculose (11%) foram as causas mais frequentes de insuficiência adrenal primária. Isso provavelmente se deve ao fato de que as regiões sudeste, sul e centro-oeste são endêmicas para paracoccidioidomicose. Na Índia e em alguns países da África, a tuberculose continua sendo o principal fator etiológico de insuficiência adrenal primária. A tuberculose acomete as adrenais por disseminação hematogênica. Inicialmente, as adrenais estão aumentadas e apresentam extensa caseificação; posteriormente, evoluem para fibrose, atrofia e podem apresentar calcificações (50% dos casos) (Figura 1)[13,14].

A infecção pelo fungo *Paracoccidioides brasilienses* ocorre predominantemente em homens com mais de 30 anos, habitantes de zona rural. A hipofunção do córtex adrenal ocorre em até 44% dos casos de paracoccidioidomicose disseminada, e observa-se acometimento adrenal em achados de necrópsia em 50 a 80% dos casos[5].

Na síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), as adrenais são as glândulas endócrinas mais frequentemente acometidas, e as infecções por citomegalovírus, tuberculose e micoses são as mais comuns. Contudo, insuficiência adrenal clinicamente evidente tem prevalência baixa; apenas 18% dos pacientes tem resposta anormal ao teste de estímulo com ACTH exógeno[16].

Os principais fatores que podem levar à insuficiência adrenal, por hemorragia ou por trombose da veia renal, são meningococcemia, coagulação intravascular dissemi-

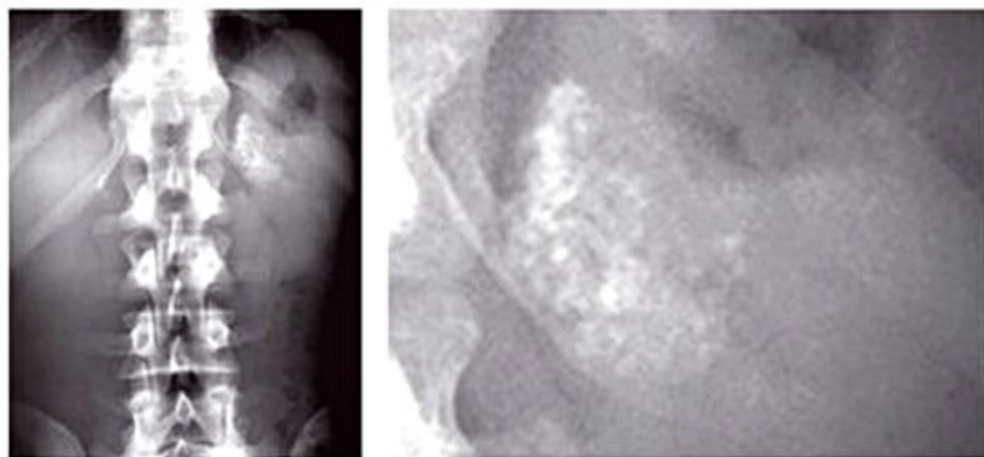



Figura 1. Calcificação e aumento da adrenal E em paciente com insuficiência adrenal causada por tuberculose.

nada (CIVD), síndrome do anticorpo antifosfolípede e trauma ao nascimento[17]. Drogas que inibem a síntese dos esteroides adrenais, como metirapona, mitotano, cetoconazol, etomidato ou drogas que aumentam a depuração do glicocorticoide, como rifampicina, fenitoína e fenobarbital podem causar insuficiência adrenal primária. No entanto, isso ocorrerá apenas se administradas em doses elevadas ou na presença de disfunção adrenal parcial, devido a presença de patologia adrenal subjacente[2,18].

As neoplasias de mama e pulmão são as que mais frequentemente produzem metástases nas adrenais (até 70% dos casos); porém, linfomas, melanomas, neoplasias de estômago, cólon e rim também podem acometer as adrenais e causar insuficiência adrenal primária quando o comprometimento é extenso e bilateral[5].

Doenças genéticas

Adrenoleucodistrofia

A adrenoleucodistrofia é uma doença de herança recessiva ligada ao X, causada por mutações no gene *ALD* localizado no cromossomo Xq28. Acomete 1:20.000 habitantes e é uma causa frequente de insuficiência adrenal primária no sexo masculino. Apenas o sexo masculino tem a expressão completa da doença, as mulheres são usualmente portadoras assintomáticas. A fisiopatologia dessa condição está relacionada ao acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML) por defeito na sua oxidação, causando acúmulo na substância branca cerebral e no córtex adrenal gerando disfunção neurológica progressiva e insuficiência adrenal primária[19-21].

Existem duas formas clínicas principais: adrenoleucodistrofia cerebral e adrenomieloneuropatia. No primeiro quadro, os sintomas surgem frequentemente na infância e a insuficiência adrenal pode preceder o quadro neurológico em até 30% dos casos[22]. Os sintomas compreendem labilidade emocional, disfunção cognitiva, distúrbios visuais e de marcha, com progressão para cegueira e tetraplegia espástica. A adrenomieloneuropatia ocorre entre a segunda e a quarta décadas de vida e se caracteriza por um quadro mais brando de paralisia espástica, neuropatia periférica e falência gonadal. A insuficiência adrenal primária pode ser a única manifestação em 8% dos casos e em 80 a 90% dos pacientes as alterações endócrinas precedem os sintomas neurológicos[19,22].

Hipoplasia adrenal congênita

É caracterizada pelo desenvolvimento insuficiente ou pela atrofia das adrenais devido à expressão deficiente de genes envolvidos na diferenciação adrenal e/ou gonadal; esses genes habitualmente codificam fatores de transcrição como o *SF1* (*steroidogenic factor 1*), ou receptores nucleares órfãos como o *DAX1* (*dosage-sensitive sex reversal; adrenal hypoplasia gene 1 in the X-chromosome*)[23]. O fenótipo dos pacientes pode ser variável e compreende tanto indivíduos com cariótipo 46,XY e atipia genital, com ou sem insuficiência adrenal neonatal, pacientes com cariótipo 46,XY com atipia genital e sem insuficiência adrenal, como pacientes 46,XX com insuficiência adrenal e função gonadal normal[24-28]. O fenótipo dos indivíduos com mutações no gene *DAX-1* é de insuficiência adrenal grave, caracterizado por desidratação com hiponatremia e hipercalemia na primeira infância e associado a hipogonadismo hipogonadotrófico e a falência gonadal com o avanço da idade[23,29]. Uma vez que o gene está localizado no cromossomo X, os afetados são do sexo masculino; no entanto, as mulheres portadoras da mutação podem apresentar puberdade atrasada[30,31].

Deficiência familial de glicocorticoide

É uma doença rara, de herança autossômica recessiva, que causa insuficiência adrenal usualmente na infância. Em cerca de 40% dos casos, foram descritas mutações no gene do receptor de ACTH (*MCR2*). Os pacientes se apresentam com hipoglicemia neonatal e/ou hiperpigmentação, concentrações muito elevadas de ACTH e produção normal de mineralocorticoides [30,31].

Insuficiência adrenal secundária

A causa mais comum de insuficiência adrenal secundária é a suspensão abrupta do uso crônico de glicocorticoides exógenos. O uso prolongado de glicocorticoides inibe o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal com consequente atrofia adrenal. Isso geralmente ocorre em indivíduos que ingeriram doses elevadas de glicocorticoide, como por exemplo 30 mg de prednisona ou equivalente por mais de três semanas. Outras causas de insuficiência secundária incluem tumores de hipófise e hipotálamo, cirurgia e irradiação de hipófise, apoplexia hipofisária, doenças granulomatosas (tuberculose, sarcoidose), hipofisite linfocítica e síndrome de Sheehan[31] (Quadro 2).

As causas congênitas são raras e compreendem mutações em genes de fatores de transcrição relacionados ao desenvolvimento hipofisário como *HesX1, LHX3, LHX4* (pan-hipopituitarismo congênito). Nesses casos, além da insuficiência de ACTH, a deficiência de outros hormônios hipofisários pode estar presente, exceto na presença de mutações no fator de transcrição TPIT, que estão relacionadas à deficiência isolada de ACTH[32,33].

Quadro 2. Etiologia da insuficiência adrenal secundária

Causas adquiridas
Uso crônico de glicocorticoide exógeno
Tumores hipofisários e hipotalâmicos
Cirurgia de hipófise
Traumatismo craniano
Apoplexia hipofisária
Doenças granulomatosas: tuberculose, sarcoidose, histiocitose X
Radioterapia de hipófise
Hipofisite linfocítica
Causas genéticas
Deficiência isolada de ACTH (mutações do gene TPIT)
Pan-hipopituitarismo congênito (mutações dos genes, HesX1, LHX3, LHX4)

Quadro clínico

Insuficiência adrenal primária

O quadro clínico de insuficiência adrenal está diretamente relacionado à rapidez e intensidade do comprometimento adrenal. Muitas vezes a instalação é crônica, com sintomas inespecíficos, o que ocasiona retardo no diagnóstico. Os sintomas geralmente ocorrem quando há destruição de mais de 90% da glândula. Inicialmente, ocorre uma resposta anormal às situações de estresse, como na presença de infecção e trauma. Em seguida há uma a progressão da destruição do córtex e as manifestações surgem mesmo na ausência de situações de estresse. Os sintomas mais comuns relacionados à deficiência de glicocorticoide são: fadiga, fraqueza, anorexia, perda de peso, tontura, náusea e vômito. Nas mulheres, amenorreia pode estar presente entre as queixas, principalmente se houver perda de peso importante ou associação com ooforite autoimune. Dentre as manifestações mais específicas de falência adrenal primária está a hiperpigmentação, ocasionada pelo aumento da concentração plasmática de ACTH e MSH, ambos derivados da molécula POMC (pró-opiomelanocortina), que possuem afinidade pelo receptor MC1 na pele e estimulam a produção de melanina (Figura 2). Tipicamente, ela é observada em áreas expostas ao sol, nos pontos de pressão, dobras cutâneas e mucosa oral.

A deficiência de mineralocorticoide resulta em hipovolemia, desidratação, hipotensão postural e avidez por sal. Em mulheres, a deficiência de andrógenos provoca diminuição de pelos axilares e pubianos, além de perda de libido[5]. A insuficiência adrenal aguda ou crise addisoniana é bem mais comum na insuficiência adrenal primária do que na secundária e é considerada uma emergência médica. Pode ser resultado de situações de estresse em pacientes com insuficiência adrenal crônica, na presença ou não de tratamento, ou ainda de acometimento agudo da função adrenal, como nos casos de hemorragia adrenal bilateral relacionada à septicemia, uso de anticoagulantes ou trauma. Caracteriza-se pelo agravamento dos sintomas inespecíficos, como náuseas, vômitos, anorexia, fraqueza e dor abdominal, podendo inclusive simular quadro de abdome agudo e frequentemente é acompanhada por hipotensão, hipercalemia e colapso circulatório.

Figura 2. Hiperpigmentação de pele e mucosa em paciente com insuficiência adrenal primária causada por tuberculose.

Insuficiência adrenal secundária

As manifestações da insuficiência adrenal secundária diferem da doença de Addison em alguns aspectos: não se apresentam com hiperpigmentação cutaneomucosa, e como não há deficiência de mineralocorticoide, não se observam depleção de volume, desidratação, avidez por sal e hipercalemia. As manifestações gastrintestinais e a crise adrenal são menos comuns. Além disso, podem ser observados sintomas relacionados à deficiência de outros hormônios hipofisários, como LH, FSH,TSH e GH[2,33,34].

Investigação de insuficiência adrenal

Alterações bioquímicas

Na doença de Addison, os achados bioquímicos mais comuns são hiponatremia (90% dos casos) e hipercalemia (65%), além de azotemia pré-renal. Hipoglicemia de jejum pode ser observada, mais raramente hipoglicemia pós-prandial, hipercalcemia leve a moderada, elevação das transaminases quase sempre reversível e mais raramente hipomagnesemia. A insuficiência adrenal deve ser considerada mediante essas alterações sem causa óbvia. Na insuficiência adrenal secundária, não ocorre hipercalemia devido à manutenção da integridade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, porém pode haver hiponatremia[31,34].

Testes para avaliação da função adrenal

Dosagens basais

Concentrações basais séricas diminuídas de cortisol fazem o diagnóstico de insuficiência adrenal. Valores do cortisol basal sérico, entre 8 e 9 horas da manhã, menores ou igual a 3 mg/dL confirmam o diagnóstico de insuficiência adrenal, assim como valores acima de 18 mg/dL praticamente excluem este diagnóstico (valor normal de 5 a 25 mg/dL). No entanto, muitas vezes, o cortisol sérico basal está entre esses valores, o que não permite um diagnóstico conclusivo. Nessa situação, é recomendado o teste de estímulo com ACTH sintético (teste da Cortrosina®)[2].

Os valores do ACTH plasmático na insuficiência adrenal primária estão elevados e usualmente ultrapassam 100 pg/mL (valor normal de 10 a 60 pg/mL), podendo inclusive estar acima de 4.000 pg/mL. Na insuficiência adrenal secundária, tais valores encontram-se baixos ou no limite inferior da normalidade (< 20 pg/mL)[35,36].

Teste da Cortrosina®

Amostras para dosagens de cortisol sérico são coletadas antes e após administração de 250 mg via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) de ACTH exógeno, nos tempos 0, 30 ou 60 minutos. Valores de pico de cortisol maiores ou iguais a 18 mg/dL indicam função adrenal normal, enquanto um pico de cortisol menor do que 18

mg/dL é indicativo de insuficiência adrenal, porém não discriminando se é primária ou secundária. No entanto, o teste da Cortrosina® não exclui a presença de insuficiência adrenal secundária parcial ou baixa reserva de ACTH. Nesses casos, o teste de tolerância à insulina deve ser realizado se não houver contraindicações clínicas, tais como pacientes com idade avançada, portadores de doença cardiovascular ou de epilepsia.

Teste de tolerância à insulina

O teste de tolerância à insulina é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de insuficiência adrenal secundária de início recente, situação em que o teste da Cortrosina® pode apresentar resposta normal. O teste baseia-se no fato de que a hipoglicemia é um potente fator estimulador do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal[18]. Consiste na administração de 0,1 unidade/kg/IV de insulina regular e dosagens de cortisol nos tempos basal, 60 e 90 minutos[2,36]. A glicemia deve atingir o valor de 40 mg/dL ou menos para o teste ser considerado efetivo. Considera-se resposta normal do cortisol um pico maior ou igual a 18 mg/dL.

Outros testes

- Dosagem de anticorpos anticórtex adrenal (anti-21-hidroxilase), observados em 60 a 80% dos pacientes com adrenalite autoimune.
- Dosagem de ácidos graxos de cadeia muito longa na suspeita de adrenoleucodistrofia.
- Tomografia computadorizada de adrenais: o aumento de volume das adrenais algumas vezes com calcificações sugere infiltração por fungos, malignidade ou hemorragias; adrenais normais ou atróficas sugerem adrenalite autoimune.
- Radiografia de tórax, PPD e pesquisa de BAAR em escarro em pacientes com suspeita de tuberculose.
- Biópsia adrenal guiada por tomografia computadorizada, se os testes anteriores forem inconclusivos.
- Ressonância nuclear magnética de região hipotálamo-hipofisária assim como testes para avaliar função hipofisária anterior, na suspeita de insuficiência adrenal secundária.
- Teste combinado frente ao diagnóstico de insuficiência adrenal secundária a fim de se avaliar deficiência de outros hormônios hipofisários.

Tratamento

A crise adrenal aguda representa uma emergência clínica e deve ser prontamente tratada quando suspeitada. Devem ser colhidos, além dos eletrólitos sódio e potássio, o cortisol e o ACTH plasmáticos antes da administração parenteral de glicocorticoides. Hidrocortisona na dose de 100 mg IV deve ser administrada em *bolus*, seguida de 50 a 100 mg a cada 6 ou 8 horas. Pacientes com hipotensão devem receber soro fisiológico para expansão rápida e soro glicosado muitas vezes é necessário devido à presença de hipoglicemia. A dose de glicocorticoide geralmente pode ser diminuída após 24 a 48 horas, seguida de glicocorticoide e mineralocorticoide por via oral quando o paciente estiver em condições de se alimentar[31,37].

A dose usual de reposição de glicocorticoide oral é de 15 a 25 mg de hidrocortisona por dia, dividida em duas tomadas: dois terços pela manhã e um terço no início da tarde. Como no Brasil a hidrocortisona precisa ser manipulada, pois não existe disponibilidade comercial, outra opção é o uso da prednisona 5 a 7,5 mg por dia, em dose única ou fracionada. A dose de mineralocorticoide, (fludrocortisona, Florinef®) é de 0,05 a 0,15 mg/dia[5]. Para crianças em fase de crescimento, prefere-se o uso de glicocorticoide com meia-vida curta, a fim de se evitar diminuição da velocidade de crescimento, por supressão da liberação do GH. No HCFMUSP utiliza-se o acetato de cortisona (10 mg/m^2/dia) ou a hidrocortisona (8 mg/m^2/dia), ambos divididos em dois terços da dose pela manhã e um terço à tarde.

É muito importante que todo paciente portador de insuficiência adrenal seja orientado quanto ao risco para o desenvolvimento de crise adrenal na vigência de infecção, cirurgia ou trauma, e que tenha um cartão ou carta de identificação de que é portador de insuficiência adrenal (Figura 3). Na presença de infecções sistêmicas graves, o paciente deve aumentar a dose habitual de glicocorticoide em 2 a 3 vezes em relação à dose habitual. Em caso de cirurgias eletivas, recomenda-se o uso de hidrocortisona intravenosa, na dose de 100 mg na indução anestésica, seguida de 50 a 100 mg a cada oito horas, com redução progressiva a partir do segundo dia, a depender da recuperação do paciente[5,37].

Figura 3. Modelo de cartão de identificação dos pacientes portadores de insuficiência adrenal acompanhados no Serviço de Endocrinologia da FMUSP

Considerações finais

A insuficiência adrenal é uma patologia com sintomas inespecíficos, o que faz com que muitas vezes seja subdiagnosticada. O seu diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes com perda de peso inexplicada, sintomas gastrintestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal, sobretudo se acompanhados de hiperpigmentação. O tratamento deve ser prontamente instituído em situações de emergência, enquanto os resultados das dosagens hormonais são aguardados.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de insuficiência adrenal primária ou secundária, deve-se procurar ativamente o fator etiológico, assim como outras doenças que possam estar associadas ao quadro. O tratamento deve levar em conta a faixa etária do paciente bem como a possibilidade de deficiência de outros hormônios. É de extrema importância que o paciente receba orientações para reajuste da dose de glicocorticoide em situações de estresse, com o objetivo de se evitar a crise adrenal, que pode colocar sua vida em risco. Nas causas hereditárias de insuficiência adrenal, como no caso da hiperplasia adrenal congênita, os familiares de um afetado devem ser avaliados quanto à possibilidade de possuírem déficit enzimático adrenal. Com a evolução dos estudos genéticos e da biologia molecular, é cada vez mais frequente a detecção de mutações associadas aos quadros de insuficiência adrenal de causa hereditária, tornando possível o rastreamento de mutações e o aconselhamento genético das famílias.

Referências bibliográficas

1. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;41:757-61.
2. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med. 1996;335:1206-12.
3. Laureti S, Vecchi L, Santeusanio F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:1762.
4. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(12):4882-90.
5. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, et al. Italian Addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(4):1598-604.
6. Silva R do C, Castro M, Kater CE, Cunha AA, Moraes AM, Alvarenga DB, Moreira AC, Elias LL. [Primary adrenal insufficiency in adults: 150 years after Addison]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004;48(5):724-38. Portuguese.
7. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev. 2002;23: 327-64.
8. Brett EM, Auchus RJ. Genetic forms of adrenal insufficiency. Endocr Pract. 2015;2;21(4):395-9.
9. Elias LLK, Castro, M. Insuficiência adrenal primária de causa genética. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2002;46:478-89.
10. Spinner MW, Blizzard RM, Childs B. Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic Addison's disease and hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1968;28:795-804.
11. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 2004;350:2068-79.
12. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Autoimmun Rev. 2014;13(2):85-9.
13. Vita JA, Silverberg SJ, Goland RS, Austin JH, Knowlton AI. Clinical clues to the cause of Addison's disease. Am J Med. 1985;78:461-6.
14. Laway BA, Khan I, Shah BA, Choh NA, Bhat MA, Shah ZA. Pattern of adrenal morphology and function in pulmonary tuberculosis: response to treatment with antitubercular therapy.Clin Endocrinol. 2013;79(3):321-5.
15. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon NL, Mota NG. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. Rev Soc Bras Med Trop. 1987;20:129-32.
16. Lewi DS, Kater CE. Adrenocortical insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome. AMB Rev Assoc Med Bras. 1988;34:213-8.
17. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:2909-22.
18. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet. 2003;361:1881-93.
19. Elias LLK, Castro M. Insuficiência adrenal primária de causa genética. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2002;46:478-89.
20. Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. JAMA. 2005;294:3131-4.
21. Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. Appl Clin Genet. 2015;2(8):109-21.
22. Laureti S, Casucci G, Santeusanio F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:470-4.
23. Longui CA. Primary adrenal insufficiency in children. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004;48:739-45.
24. Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. Nat Genet. 1999;22:125-6.
25. Biason-Lauber A, Schoenle EJ. Apparently normal ovarian differentiation in a prepubertal girl with transcriptionally inactive steroidogenic factor 1 (NR5A1/SF-1) and adrenocortical insufficiency. Am J Hum Genet. 2000;67: 1563-8.
26. Correa RV, Domenice S, Bingham NC, Billerbeck AE, Rainey WE, Parker KL, Mendonca BB. A microdeletion in the ligand binding domain of human steroidogenic factor 1 causes XY sex reversal without adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(4):1767-72.
27. Mallet D, Bretones P, Michel-Calemard L, Dijoud F, David M, Morel Y. Gonadal dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46, XY patient heterozygous for the nonsense C16X mutation: a case of SF1 haploinsufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:4829-32.
28. Achermann JC, Ozisik G, Ito M, Orun UA, Harmanci K, Gurakan B, Jameson JL. Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1829-33.
29. Lin L, Gu WX, Ozisik G, To WS, Owen CJ, Jameson JL, Achermann JC. Analysis of DAX1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (NR5A1) in children and adults with primary adrenal failure: ten years' experience. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):3048-54.
30. Brett EM, Auchus RJ. Genetic forms of adrenal insufficiency. Endocr Pract. 2015;21(4):395-9.
31. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR KH, Melmed S, Polansky KS, eds. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 491-551.
32. Reynaud R, Barlier A, Chadli-Chaieb M, Saveanu A, Simonin G, Enjalbert A, Brue T. [Congenital hypopituitarism: when should transcription factor gene screenings be performed?]. Presse Med. 2004;33(6):400-5. French.
33. Ferraz-de-Souza B, Achermann JC. Disorders of adrenal development. Endocr Dev. 2008;13:19-32.
34. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. Clin Endocrinol Metab. 1985;14: 947-76.
35. Kater CE, Silva RC, Vilar L. Insuficiência adrenal: diagnóstico e tratamento. In: Vilar L, ed. Endocrinologia clínica. 3ª ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
36. Trainer PJ, Rees LH. The diagnosis of adrenal failure. In: Bouloux PMG, Bouloux PM, Rees LH , eds. Diagnostic Tests in endocrinology and diabetes. London: Chapman & Hall Medical; 1994. p. 252-60.
37. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. Eur J Endocrinol. 2015;172(3):115-24.

22 Síndromes Hiperandrogênicas e Hirsutismo

José Antonio Miguel Marcondes
Sylvia Asaka Yamashita Hayashida
Cristiano Roberto Grimaldi Barcellos
Michelle Patrocínio Rocha

SUMÁRIO

Introdução

O grau de pilificação varia consideravelmente entre as mulheres, especialmente em decorrência de fatores raciais. O hirsutismo, definido pela presença de pelo tipo terminal em áreas andrógeno-dependentes no corpo feminino, é um sinal comum, presente em aproximadamente 10% das mulheres. Deve ser distinguido de uma variação normal da pilificação, denominada hipertricose, caracterizada por aumento de pelo do tipo viloso, andrógeno-independente. Enquanto a hipertricose pode ser congênita ou adquirida, o hirsutismo é sempre adquirido, e essas duas situações podem ter causa iatrogênica.

O diagnóstico clínico do hirsutismo é subjetivo, baseado na distribuição e na quantificação visual do pelo por área corporal. Um dos métodos visuais mais utilizados para a avaliação é o descrito por Ferriman e Gallwey, que quantifica a presença de pelos em uma escala de 0 (ausência de pelos terminais) a 4 em 9 diferentes áreas corporais (Figura 1)[1]. Um escore ≥ 8 é indicativo de hirsutismo em mulheres caucasianas e afrodescendentes; em mulheres asiáticas e descendentes, considera-se um escore ≥ 3[2].

Fisiopatologia do hirsutismo

A unidade pilossebácea

A unidade pilossebácea contém um componente piloso e um componente sebáceo. Em resposta a diferentes estímulos, especialmente dos andrógenos, as unidades pilossebáceas diferenciam-se em folículos pilosos ou folículos sebáceos.

O pelo se origina do folículo piloso, um órgão dinâmico capaz de se regenerar, passando por 3 estágios de desenvolvimento: anagem (fase de crescimento), telogen (fase de repouso) e catagen (fase de involução). Na fase de anagen, o pelo se transforma de um tipo delgado e pouco pigmentado (viloso) em um pelo espesso e pigmentado (terminal). O hirsutismo resulta de um prolongamento da fase anagen, enquanto um encurtamento dessa fase leva à queda do pelo.

Os andrógenos

Andrógeno é um termo genérico para designar substâncias naturais ou sintéticas capazes de estimular ou controlar o desenvolvimento e a manutenção de características sexuais masculinas.

Nos vertebrados, os andrógenos são sintetizados a partir do colesterol por uma série de reações enzimáticas, processo denominado esteroidogênese. A adrenal e as gônadas são os órgãos que dispõem de todas as enzimas necessárias para sintetizá-los.

Em ordem de concentração, os principais andrógenos circulantes são o sulfato de di-hidroepiandrosterona

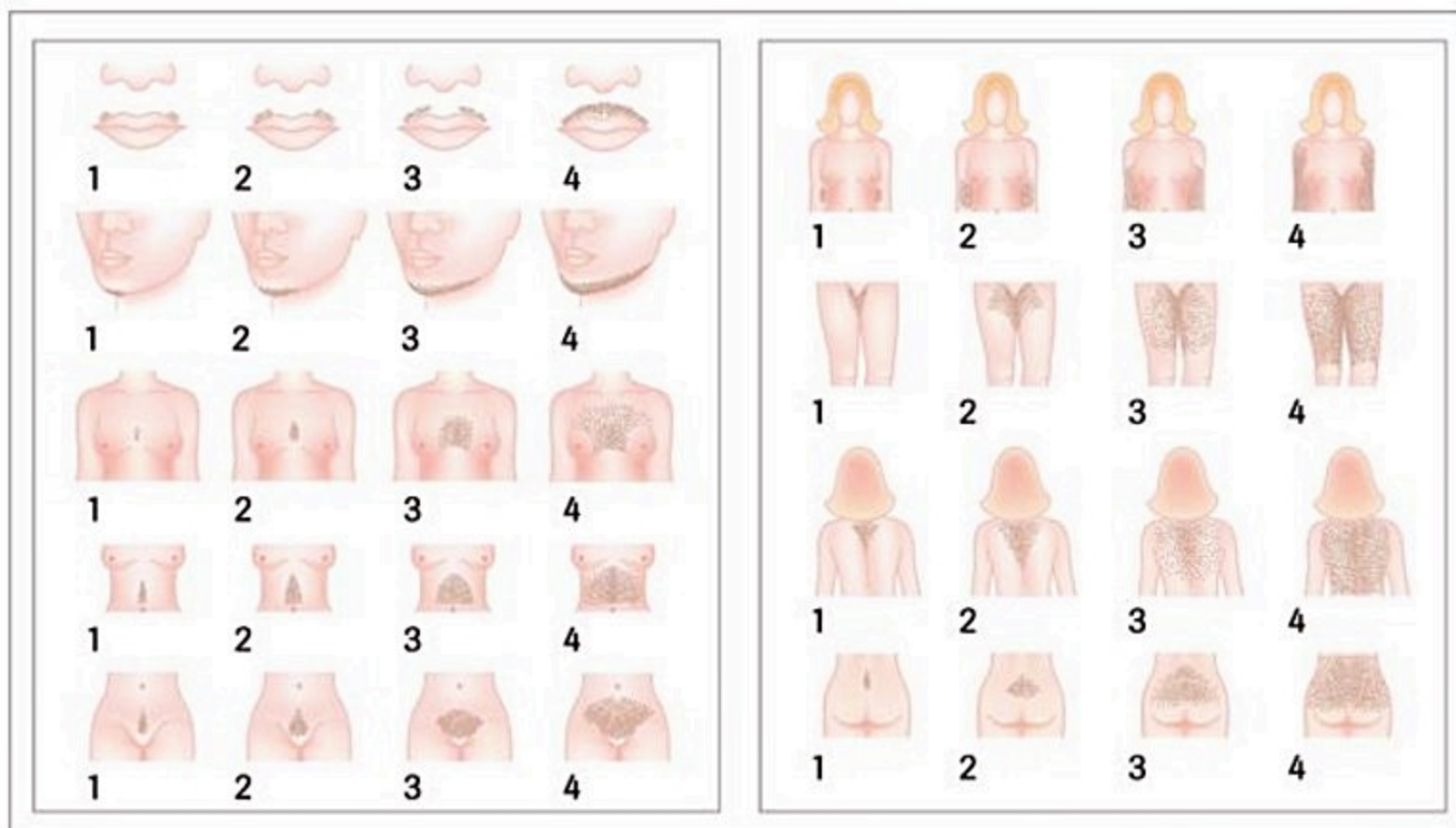



Figura 1. Graduação do hirsutismo de acordo com a escala de Ferriman e Gallwey. A presença de pelos em 9 áreas do corpo consideradas andrógeno-sensíveis são graduadas de 0 (ausência de pelo terminal) a 4 (presença abundante de pelo terminal)[1].

(DHEAS), a di-hidroepiandrosterona (DHEA), a androstenediona, a testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT). A testosterona e a DHT ligam-se ao receptor androgênico, induzindo alterações na transcrição gênica, enquanto DHEA, DHEAS e androstenediona não se ligam a tal receptor, podendo ser considerados pré-hormônios[3].

Uma vez sintetizados, os andrógenos são secretados, circulando sob uma forma livre e ligados a proteínas transportadoras, representadas pela albumina e, especialmente, pela SHBG (*sex hormone binding globulin*), sendo metabolizados a produtos inativos ou a esteroides com maior atividade androgênica. Tanto a androstenediona quanto a testosterona são interconversíveis, enquanto a testosterona pode ser metabolizada em estradiol e DHT. Essas conversões, que ocorrem principalmente no tecido adiposo, são importantes na medida em que andrógenos menos potentes podem ser convertidos a andrógenos mais potentes, como a androstenediona em testosterona, e esta em DHT.

A conversão periférica da testosterona em DHT é fundamental, uma vez que a DHT é aproximadamente 3 vezes mais potente que a testosterona. A enzima responsável por essa conversão é a 5-alfa-redutase, presente em vários tecidos, principalmente na unidade pilossebácea. Por outro lado, polimorfismos do receptor de andrógenos influenciam a afinidade do receptor pela testosterona e pela DHT[4].

Síndromes hiperandrogênicas

As síndromes hiperandrogênicas englobam doenças que se manifestam por um aumento da atividade biológica dos andrógenos. Na mulher, essas manifestações incluem hirsutismo, acne, alopecia tipo androgênica, disfunção menstrual, infertilidade, abortamento precoce e sinais de virilização (atrofia do parênquima mamário, alteração da tonalidade da voz, redistribuição de massas musculares e clitoromegalia) (Quadro 1). Não existe correlação entre a concentração dos andrógenos circulantes e o grau de hirsutismo. Entretanto, foi demonstrada uma relação entre a taxa de produção de testosterona e as manifestações clínicas[5], o que permite a subdivisão das síndromes hiperandrogênicas em dois grupos: síndromes virilizantes e não virilizantes (Quadro 1) (Figura 2). É importante salientar que o uso de andrógenos ou anabolizantes com atividade androgênica pode levar a um quadro indistinguível de síndrome hiperandrogênica, virilizante ou não.

Do ponto de vista patológico, as síndromes virilizantes caracterizam-se por uma taxa de produção elevada de testosterona; clinicamente, pela presença dos sinais de virilização (ver Quadro 1). Compreendem doenças de etiologia neoplásica (tumores adrenais e ovarianos virilizantes) e funcional (a forma clássica de hiperplasia adrenal congênita e a hipertecose de ovário ou hiperplasia do estroma cortical). Geralmente, a concentração de testosterona está muito elevada. Embora um valor de corte de testosterona de 200 mg/dL, quando dosada por radioimunoensaio, tenha sido proposto para diferenciar as síndromes hiperandrogênicas virilizantes das não virilizantes, 20% das mulheres com tumores virilizantes têm uma concentração < 200 mg/dL.

Quadro 1. Sinais e sintomas das síndromes hiperandrogênicas na mulher adulta

Hirsutismo
Acne
Disfunção menstrual
Infertilidade
Abortamento precoce
Alopecia padrão androgenética
Virilismo: Alopecia androgênica Clitoromegalia Hipotrofia/atrofia do parênquima mamário Hipertrofia muscular com distribuição masculina Engrossamento da voz

Quadro 2. Síndromes hiperandrogênicas não iatrogênicas na mulher

Síndromes virilizantes Tumores adrenais Adenomas Carcinomas Tumores ovarianos Hipertecose de ovário Na mulher adulta jovem Na menopausa Síndrome HAIR-AN Hiperplasia adrenal congênita Forma clássica
Síndromes não virilizantes Hirsutismo idiopático Hiperandrogenemia idiopática Forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita Síndrome dos ovários policísticos

Figura 2. Etiologia do hirsutismo.
Fonte: casuística do ambulatório de hirsutismo do HCFMUSP (n: 201 pacientes).

As síndromes hiperandrogênicas não virilizantes são caracterizadas por apresentar uma taxa de produção de testosterona menos elevada, pela ausência de sinais de virilização e por uma concentração de testosterona normal ou pouco elevada[6]. Englobam distúrbios de etiologia apenas funcional (a forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita, o hirsutismo idiopático, o hiperandrogenismo idiopático e a síndrome dos ovários policísticos).

Tumores virilizantes

Os tumores virilizantes da adrenal e do ovário são uma causa rara de hirsutismo e devem ser lembrados na presença de sinais e sintomas de virilização. Embora em geral se apresentem com um início súbito e de evolução rápida, também podem apresentar uma evolução lenta, principalmente em mulheres após a menopausa.

Os tumores adrenais virilizantes puros são raros; 90% deles são representados pelos adenomas, enquanto os carcinomas em geral produzem síndromes mistas, geralmente virilização associada às manifestações de hipercortisolismo. São unilaterais e, em geral, não palpáveis. A concentração de DHEAS pode estar elevada, acima de 7.000 ng/mL, o que pode ser um indicativo da origem adrenal da hiperandrogenemia, ou não, como ocorre nos adenomas puros produtores de testosterona. Por outro lado, concentração elevada de DHEAS tem sido descrita em tumores ovarianos e mesmo em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos. Embora os tumores adrenais possam variar de tamanho, quando manifestos todos já se encontram dentro do limite de detecção da tomografia computadorizada, método de escolha para avaliação de tumores adrenais virilizantes.

Os tumores virilizantes do ovário são raros e representados especialmente pelos tumores derivados dos cordões das células sexuais. Apresentam uma variação significativa de tamanho, sendo muitas vezes de difícil visualização pelos métodos de imagem. O método de escolha é a ressonância nuclear magnética, enquanto a tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT) constitui um método promissor[7] (Figura 3).

Hipertecose de ovário

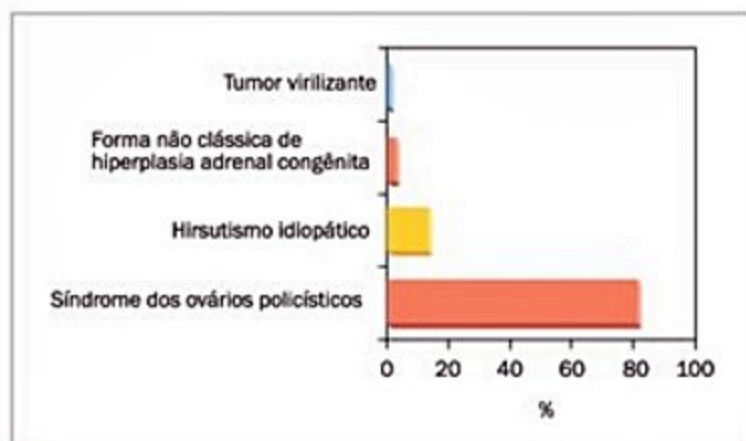
O termo hipertecose de ovário – ou hiperplasia do estroma ovariano – refere-se a um achado histopatológico caracterizado pela presença de células da teca luteinizadas localizadas no estroma ovariano, entre coleções de pequenos folículos atrésicos (Figura 4). Trata-se de um sinal, e não de uma categoria específica de doença. Em geral, manifesta-se por meio de uma síndrome virilizante, com uma concentração de testosterona elevada e ovários aumentados, bilateralmente. Pode ser encontrada tanto em adolescentes como em mulheres adultas jovens, associada ou não à resistência à insulina severa, ou após a menopausa, representando diferentes mecanismos etiopatogênicos.

Em mulheres na pós-menopausa, o quadro clínico pode ser frustro, com hirsutismo de grau leve, ou mais intenso, com franca virilização; isso também vale para a concentração de testosterona, que pode se mostrar de pouco a muito elevada. É importante salientar que não há valores de normalidade para a testosterona em mulheres na pós-menopausa. Os ovários são visualizados e costumam estar aumentados bilateralmente, embora aumento unilateral também possa ser encontrado, simulando neoplasia ovariana. Já pacientes portadoras de hipertecose do ovário na idade adulta jovem apresentam quadro de virilização de intensidade variável, geralmente com presença de acantose *nigricans* (Figura 5), a qual é caracterizada por uma lesão cutânea de aspecto aveludado, verrucoso e hiperpigmentado, localizada especialmente em região cervical posterior e lateral, axilas, abaixo das mamas e outras dobras cutâneas, sendo um epifenômeno de doenças benignas e malignas. Quando de causa benigna, em geral ocorre uma diminuição da sensibilidade à insulina. Portanto, este é o um marcador clínico importante de resistência à insulina.

Figura 3. Identificação de imagem de tumor virilizante de células de Leydig em uma paciente com síndrome hiperandrogênica por tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT): área focal com captação acentuada de FDG na hemipelve esquerda, em topografia correspondente ao ovário esquerdo (SUV Máx: 7,4), suspeita para malignidade.

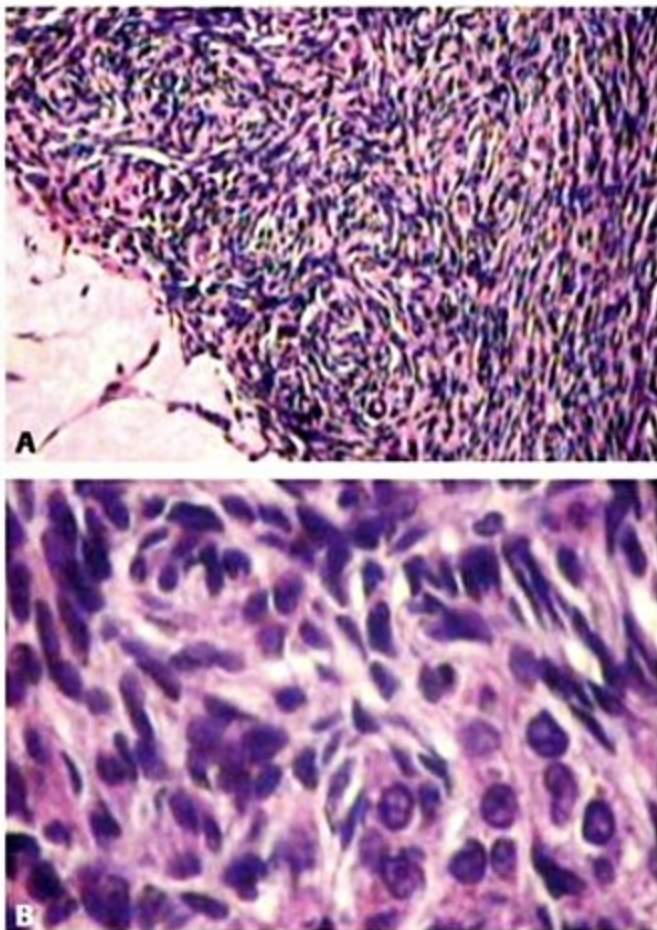



Figura 4. Histologia de hipertecose (A) e ovário policístico (B). Fonte: cortesia da Profa. Filomena Marino Carvalho.

A associação virilismo, resistência à insulina e acantose *nigricans* recebe a denominação de síndrome Hair-an, que se subdivide em dois tipos, A e B. A síndrome tipo A geralmente se manifesta na adolescência e seu mecanismo etiopatogênico básico consiste de uma alteração do número ou função do receptor de insulina. Já a síndrome do tipo B é encontrada em uma faixa etária mais avançada e associada a doenças autoimunes. Nesta, o mecanismo etiopatogênico é a presença de anticorpos antirreceptor de insulina, o qual interfere na afinidade com que a insulina se liga a seu receptor. Um terceiro tipo, identificado por tipo C, foi posteriormente descrito associado à obesidade, possivelmente em decorrência de alterações no pós-receptor de insulina.

A aparência ultrassonográfica do ovário em pacientes com suspeita de hipertecose pode auxiliar no diagnóstico diferencial com a síndrome dos ovários policísticos. Enquanto nesta o aspecto ultrassonográfico predominante é a presença de cistos, na hipertecose são identificados poucos cistos, predominando uma hiperecogenicidade

Figura 5. Acantose *nigricans*: lesão cutânea de aspecto aveludado, verrucoso e hiperpigmentado. Trata-se de um epifenômeno de doenças malignas e benignas, entre elas a resistência à insulina.

do estroma (Figura 6). Apesar dessas diferenças, a sensibilidade e a especificidade da ultrassonografia no diagnóstico da hipertecose do ovário não estão estabelecidas.

Hiperplasia adrenal congênita

A hiperplasia adrenal congênita compreende um grupo de doenças hereditárias com herança autossômica recessiva, decorrente de mutações em genes codificadores de enzimas envolvidas na síntese do cortisol e que pode se manifestar desde o nascimento ou, mais tardiamente, na infância na adolescência ou na idade adulta, por meio de uma síndrome hiperandrogênica não virilizante. Esse tipo de hiperplasia recebe a denominação de forma não clássica[8,9].

A hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase é a mais frequente e responsável por 90% dos casos. Sua forma não clássica é um dos distúrbios homozigóticos recessivos mais comuns, afetando de 1 a cada 1.000 a 2.000 indivíduos[10]. Pode estar presente sem as manifestações clínicas (forma assintomática ou críptica), com o mesmo perfil hormonal, sendo geralmente diagnosticada na investigação dos familiares.

A

B

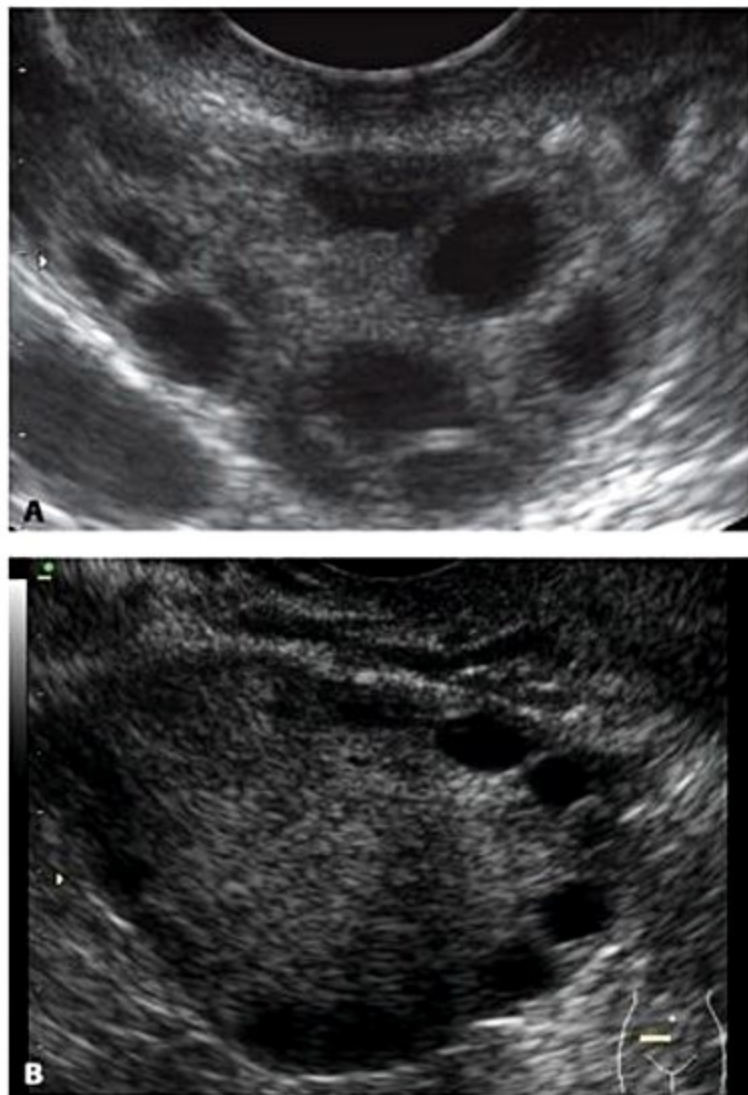



Figura 6. Quadro ultrassonográfico de hipertecose (A) de ovário e ovários policísticos (B).
Fonte: cortesia da Profa. Filomena Marino Carvalho.

Embora uma forma não clássica de deficiência da 11-beta-hidroxilase tenha sido descrita, não existem critérios laboratoriais estabelecidos para seu diagnóstico. Para a deficiência da 3-beta-hidroesteroide desidrogenase $\Delta4/\Delta5$ isomerase, não existem evidências convincentes da existência de uma forma não clássica[11].

A forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita é uma causa infrequente de síndrome hiperandrogênica não virilizante (ver Figura 3). Pode-se manifestar na infância por meio de um quadro de pubarca precoce, ou após a menarca, simulando um quadro de hirsutismo idiopático ou síndrome dos ovários policísticos. Essa forma de hiperplasia adrenal apresenta comportamento evolutivo em relação aos parâmetros clínicos e laboratoriais[12], de piora ao longo do tempo.

O padrão-ouro para o diagnóstico da forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita é o sequenciamento do gene da 21-hidroxilase. Considerando-se o fato de ser um método de alto custo e disponível apenas em alguns laboratórios de referência, somente pacientes selecionados via métodos de rastreamento devem ter seu sequenciamento realizado. Este diagnóstico molecular é importante para a realização de aconselhamento genético e, quando indicado, tratamento intraútero no caso de feto com a forma clássica. O risco de uma mulher com a forma não clássica decorrente de deficiência da 21-hidroxilase ter um filho afetado com a forma clássica é de 2,5%[13], sendo que quase 15% de recém-nascidos com a forma clássica têm a mãe portadora de forma não clássica.

O rastreamento da forma não clássica por deficiência da 21-hidroxilase é feito por meio da dosagem da 17-hidroxiprogesterona, substrato da enzima 21-hidroxilase, em condição basal ou após estímulo com ACTH sintético, o qual permite uma maior discriminação entre portadores e não portadores dessa doença. O teste é realizado com a administração de 250 mcg de ACTH sintético por via endovenosa, em *bolus*, com dosagem de 17-hidroxiproges terona 60 minutos depois. Não existe estudo sobre o limite de corte de 17-hidroxiprogesterona a ser adotado. Embora um valor entre 15 e 17 ng/mL tenha sido sugerido[14], há relatos na literatura de pacientes com genótipo definido com 17-hidroxiprogesterona após estímulo de 11,7 ng/mL[15].

Com relação à dosagem da 17-hidroxiprogesterona basal, valores de corte de amostras coletadas às 8 horas da manhã, na fase folicular ou aleatoriamente, mas com confirmação de progesterona não ovulatória, em mulheres norte-americanas e espanholas, foram de 1,7 ng/mL[15] e 2 ng/mL[16], respectivamente. Pacientes que apresentem uma concentração acima desses valores devem ser submetidas ao teste de estímulo com ACTH sintético. Entretanto, não é definido se esses valores podem ser empregados em outras populações.

Na impossibilidade de realização do teste de estímulo, a indicação para realização de sequenciamento do gene da 21-hidroxilase deve levar em conta a frequência da doença na população estudada (2,6% no ambulatório do HCFMUSP), padrão menstrual (ciclos menstruais

regulares e ovulatórios são mais frequentes na forma não clássica do que em pacientes com síndrome dos ovários policísticos), antecedentes pessoais e familiares sugestivos da presença de hiperplasia adrenal congênita (genitália ambígua, desidratação ou morte no período neonatal e pubarca precoce) e uma relação LH/FSH < 2[17]. Com relação aos demais parâmetros clínicos e laboratoriais, inclusive metabólicos, a apresentação da forma não clássica é indistinguível daquela da síndrome dos ovários policísticos[17].

Hirsutismo idiopático

O conceito de hirsutismo idiopático tem se modificado ao longo do tempo[18]. Inicialmente, foi caracterizado como hirsutismo de causa desconhecida, após a exclusão de outras causas de síndromes hiperandrogênicas. Um conceito atual e estrito é aquele que caracteriza o hirsutismo idiopático pela presença de hirsutismo associado a ciclos menstruais regulares e ovulatórios, quando há normoandrogenemia e ovários com morfologia normal à ultrassonografia, com exclusão de outras causas de hirsutismo (Quadro 3). No ambulatório de hirsutismo do Hospital das Clínicas, sua prevalência é de aproximadamente 12%.

Hiperandrogenemia idiopática

Mulheres que se apresentam com hiperandrogenismo clínico (hirsutismo) e laboratorial (hiperandrogenemia), mas com ciclos menstruais regulares e ovulatórios e morfologia ovariana normal à ultrassonografia, são classificadas como portadoras de hiperandrogenismo idiopático. O significado desse diagnóstico, com relação à fertilidade e a distúrbios metabólicos não é conhecido[19].

Síndrome dos ovários policísticos

A síndrome dos ovários policísticos foi descrita inicialmente por Stein e Leventhal, em 1935, os quais observaram uma associação entre amenorreia, hirsutismo e obesidade com ovários de aspecto policístico. Estes eram aumentados de volume bilateralmente, com cápsulas espessadas e esbranquiçadas e com múltiplos cistos de localização preferencialmente subcapsular e estroma denso e hipertrófico, decorrente de um processo de luteinização do estroma.

Subsequentemente, a heterogeneidade dos achados histológicos e das características clínicas levou à adoção do termo síndrome dos ovários policísticos. Com a introdução de novas técnicas de investigação, o que antes era um diagnóstico baseado apenas em aspectos clínicos e anatômicos, passou a incorporar critérios bioquímicos e ultrassonográficos[20].

Fisiopatologia

Uma das características fisiopatológicas básicas da síndrome dos ovários policísticos é a atresia folicular; os folículos ovarianos raramente se desenvolvem acima de um diâmetro de 6 mm, o que impede o amadurecimento de um oócito que se torne dominante. Várias evidências indicam que um excesso de andrógeno intraovariano poderia ser responsável pela atresia folicular e pela

Quadro 3. Critérios diagnósticos das síndromes hiperandrogênicas não virilizantes

Síndrome dos ovários policísticos	**Critério do National Institute of Health, 1990[1]:** Presença dos 2 critérios + exclusão de outras patologias: Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia Disfunção menstrual **Critério de Rotterdam[2]:** Presença de 2 dos 3 critérios + exclusão de outras patologias: Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia Disfunção menstrual Ovários policísticos à ultrassonografia **Diretrizes da The Androgen Excess Society[3]:** Presença dos 2 critérios + exclusão de outras patologias: Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia Disfunção menstrual ou ovários policísticos
Forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase	Rastreamento por meio da dosagem de 17-hidroxiprogesterona basal ou após estímulo com ACTH Diagnóstico: sequenciamento do gene da 21-hidroxilase
Hirsutismo idiopático	Presença dos 3 critérios: Ciclos menstruais regulares e ovulatórios Normoandrogenemia Ovários normais à ultrassonografia
Hiperandrogenemia idiopática	Presença dos 3 critérios: Ciclos menstruais regulares e ovulatórios Hiperandrogenemia Ovários normais à ultrassonografia

anovulação, podendo a atresia ser tanto a causa como a consequência do excesso de andrógenos (Figura 7). O folículo atrésico torna-se um folículo androgênico, que apresenta baixa atividade de aromatase, dificultando assim a conversão dos andrógenos em estrógenos. A atresia folicular também se caracteriza por apoptose das células da granulosa e reposição destas por células da teca e fibroblastos, resultando em um aumento do estroma ovariano, responsivo ao LH, com consequente hipersecreção de andrógenos. Estabelece-se, assim, um ciclo vicioso, cujo resultado final é disfunção ovulatória e a hiperandrogenemia de origem ovariana. Com base nesse raciocínio, várias teorias procuram explicar a etiopatogenia da síndrome dos ovários policísticos (Quadro 4).

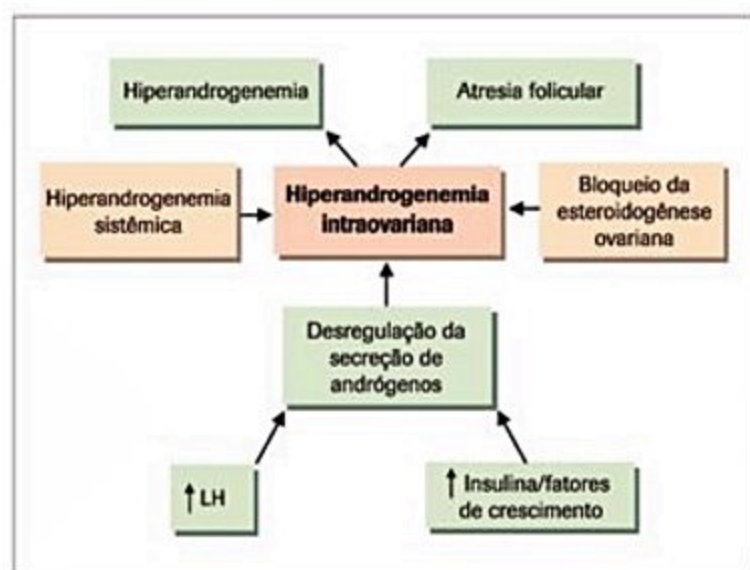



Figura 7. Etiopatogenia da síndrome dos ovários policísticos.
Fonte: modificado de Barnes & Rosenfeld, Ann Intern Med 1989; 110:386.

Quadro 4. Etiopatogenias propostas para a síndrome dos ovários policísticos

Teoria	Mecanismo
Teoria da estrona	Ciclo vicioso complexo em que a secreção de androstenediona, em parte pela adrenal, e sua conversão periférica a estrona, iniciaria a síndrome. A elevação da estrona sensibilizaria o gonadótrofo a secretar LH em excesso, o qual iniciaria ou manteria uma secreção excessiva da androstenediona de origem ovariana
Disfunção neuroendócrina	Secreção inapropriada de gonadotrofinas, caracterizada por um aumento da síntese de LH e diminuição da síntese de FSH, decorrente de um aumento primário da atividade do gerador hipotalâmico de pulsos de GnRH
Deficiência enzimática	Deficiência de enzimas envolvidas na síntese do estradiol
Desregulação da secreção de andrógenos	Aumento da atividade do citocromo P450c17, com um aumento predominante da 17-hidroxilase com relação a 17-20 liase, primária ou secundária à ação da insulina

Conceito e consensos

Nos últimos anos, 3 consensos foram publicados sobre o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos[21-23]. Um ponto concordante é que se trata de uma síndrome, e não de uma doença específica. De acordo com a raiz grega de sua palavra, síndrome é uma associação de características (sinais, sintomas e fenômenos) que costumam ocorrer juntas, sendo que a presença de uma característica alerta para a presença de outra, e a razão pela qual ocorrem em conjunto é desconhecida. Consequentemente, nenhum critério isolado é suficiente para seu diagnóstico. Trata-se, portanto, de um diagnóstico de exclusão, ou seja, doenças que mimetizam seu fenótipo devem ser excluídas. Entre estas, incluem-se disfunção tireoidiana, hipertecose de ovário, tumores virilizantes, formas clássica e não clássica de hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Cushing, acromegalia e hiperprolactinemia. A exclusão se faz por meio dos dados clínicos ou de testes laboratoriais apropriados.

Dentre as características consideradas para o diagnóstico (ver Quadro 3), incluem-se a disfunção menstrual, o hiperandrogenismo (evidências clínicas de excesso androgênico), hiperandrogenemia (evidências laboratoriais de excesso androgênico) e morfologia ovariana policística. Da combinação dessas características, surgem diferentes fenótipos. Para o Consenso do National Institute of Health[21], a presença de disfunção menstrual é obrigatória pois possibilita a presença apenas de fenótipos anovulatórios, tanto para os Consensos de Rotterdam[22] como para o da Androgen Excess Society[23], os quais admitem o diagnóstico na ausência de disfunção menstrual, permitindo a existência de fenótipos anovulatórios e ovulatórios.

Uma dificuldade particular no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos refere-se à aplicação desses critérios em pacientes adolescentes. Além de dificuldades de ordem técnica e da ausência de dados normativos, alguns dos componentes fundamentais da síndrome podem estar presentes, mas ser transitórios. Por esse motivo, o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos até os 18 anos de idade deve ser considerado pela presença de 3 características da síndrome: disfunção menstrual, evidência clínica ou laboratorial de excesso androgênico e presença de ovário policístico[24].

Aspectos do diagnóstico

Uma variedade de combinação de sinais e sintomas é a regra em pacientes portadoras da síndrome, especialmente aqueles relacionados à esfera reprodutiva (Quadro 5). Esses diferentes fenótipos podem ser decorrentes de características genéticas da população, da presença da obesidade e do impacto da resistência à insulina.

Durante muito tempo, discutiu-se se a presença de ovários policísticos à ultrassonografia deveria ser considerada critério diagnóstico para a síndrome dos ovários policísticos. De fato, ovários com morfologia policística podem ser encontrados em mulheres normais, com uma prevalência entre 20 e 46%[25], de acordo com o critério utilizado. Essas mulheres podem apresentar alterações hormonais leves e sensibilidade à insulina intermediária

Quadro 5. Características da síndrome dos ovários policísticos

Padrão menstrual	Mais comumente oligomenorreia ou amenorreia secundária, embora amenorreia primária possa estar presente Aproximadamente 10% das pacientes apresentam ciclos regulares, porém anovulatórios 20% das pacientes podem ovular de modo intermitente
Hiperandrogenismo	O grau de hirsutismo encontrado é variável, podendo estar ausente em cerca de 30% das pacientes, dependendo de fatores raciais, étnicos e genéticos Acne pode estar presente em vários graus Virilização pode estar presente em 29% das pacientes, em geral associada à acantose *nigricans*
Hiperandrogenemia	O andrógeno que melhor reflete a hiperandrogenemia é a testosterona; a fração dosada (testosterona total, livre ou não ligada a SHBG) depende da porcentagem de pacientes que a apresentam elevada O esteroide mais frequentemente elevado pode ser a 17-OHP, compatível com uma produção ovariana significativa deste esteroide na síndrome dos ovários policísticos Elevação da concentração de DHEA ou DHEAS pode ser encontrada em até 20% das pacientes. Enquanto o significado da elevação da concentração de DHEA é incerto, uma elevação da concentração de DHEAS pode representar um componente suprarrenal na síndrome
Gonadotrofinas	Um aumento da concentração de LH ou da relação LH/FSH, quando dosados por radioimunoensaio, pode ser encontrado em até 70% das pacientes, refletindo a secreção inapropriada de gonadotrofinas, porém isso não é critério diagnóstico
SHBG	Sua concentração tende a ser baixa, decorrente da hiperandrogenemia e da diminuição da sensibilidade à insulina
Prolactina	Hiperprolactinemia pode estar presente em 5 a 30% das pacientes, porém raramente atinge uma concentração > 50 ng/mL Decorre sobretudo da presença da macroprolactina e do efeito do estresse
Ovários policísticos	Sua presença não altera o fenótipo clínico ou laboratorial da síndrome Podem ser encontrados em mulheres normais, com uma prevalência entre 20 e 46%, de acordo com o critério utilizado

entre a encontrada em mulheres normais e portadoras da síndrome dos ovários policísticos. Entretanto, não apresentam maior incidência de infertilidade quando comparadas a mulheres normais.

Condições associadas ou decorrentes da síndrome dos ovários policísticos

Algumas condições podem estar associadas ou ser decorrentes da síndrome dos ovários policísticos, como hiperplasia e carcinoma do endométrio, apneia/hipopneia obstrutiva do sono, transtornos depressivos e de ansiedade, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diminuição da sensibilidade à insulina e distúrbios metabólicos, com um possível aumento de risco em longo prazo para doenças cardiovasculares[26,27].

Distúrbios metabólicos

Alterações do metabolismo dos carboidratos são frequentes em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos, e sua prevalência é maior quando se emprega o teste de tolerância oral à glicose em vez da glicemia de jejum na sua detecção[28]. Na casuística do ambulatório de hirsutismo do Hospital das Clínicas, observou-se uma prevalência semelhante à de outros estudos (27% para intolerância a carboidratos e 4,8% para diabetes tipo 2, utilizando como critério diagnóstico os preconizados pela Organização Mundial da Saúde) (Figura 8), com aumento da prevalência de acordo com o índice de massa corpórea.

Figura 8. Prevalência dos distúrbios do metabolismo dos carboidratos em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos, de acordo com a glicemia (jejum e aos 120 minutos da curva de tolerância oral à glicose) e índice de massa corpórea.
Fonte: Ambulatório de Hirsutismo do HCFMUSP.

Quanto ao perfil lipídico, a dislipidemia é um achado frequente em pacientes portadoras da síndrome, variando o seu fenótipo de acordo com a população estudada. Um achado frequente tem sido a concentração aumentada de triglicérides e diminuída de HDL-colesterol, quando comparados a indivíduos normais, porém, dentro dos limites da normalidade, semelhante ao observado em outras síndromes caracterizadas pela presença da resistência à insulina. Em nossa casuística, observa-se uma prevalência de dislipidemia de 75%, representada sobretudo por uma diminuição da concentração de HDL-colesterol, com um impacto significativo da obesidade[29].

Além disso, há evidências de que as pacientes com síndrome dos ovários policísticos, independentemente do índice de massa corpórea, apresentam outras anormalidades do metabolismo lipídico relacionado ao aumento do risco cardiovascular quando comparadas a mulheres sem a síndrome, tais como menores concentrações de apolipoproteína A1 e maiores concentrações de apolipoproteína C e lipoproteína (a)[30].

Síndrome metabólica

A incidência da síndrome metabólica em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos é variável de acordo com a população estudada: é quase ausente em pacientes da República Checa[31], mas atinge uma porcentagem elevada (47%) na população norte-americana[32]. Essa incidência é quase 5 vezes a observada na população geral para mesmo sexo e faixa etária. Possivelmente, fatores étnicos e obesidade sejam responsáveis por essa diferença. De fato, a prevalência da obesidade nas pacientes da República Checa era pequena, enquanto aproximadamente 80% das pacientes norte-americanas apresentavam obesidade.

Em nosso ambulatório, observa-se uma incidência de 38,4%, estando ausente nas mulheres com índice de massa corpórea normal e presente em mais de 80% das pacientes obesas[33] (Figura 9).

Hipertensão arterial

Resultados controversos têm sido observados com relação à prevalência de hipertensão arterial em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos. No Ambulatório de Hirsutismo do HCFMUSP, a prevalência de hipertensão arterial sistêmica em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos foi de 20,3%[34], com um impacto significativo do índice de massa corpórea. Entretanto, não foi observada hipertensão arterial em nenhuma paciente com índice de massa corpórea normal. Quando o grupo de pacientes normotensas foi comparado com o grupo de pacientes hipertensas, observou-se diferença significativa apenas para a média dos índices de massa corpórea, o que sugere que o principal determinante da hipertensão arterial em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos seja o peso corpóreo.

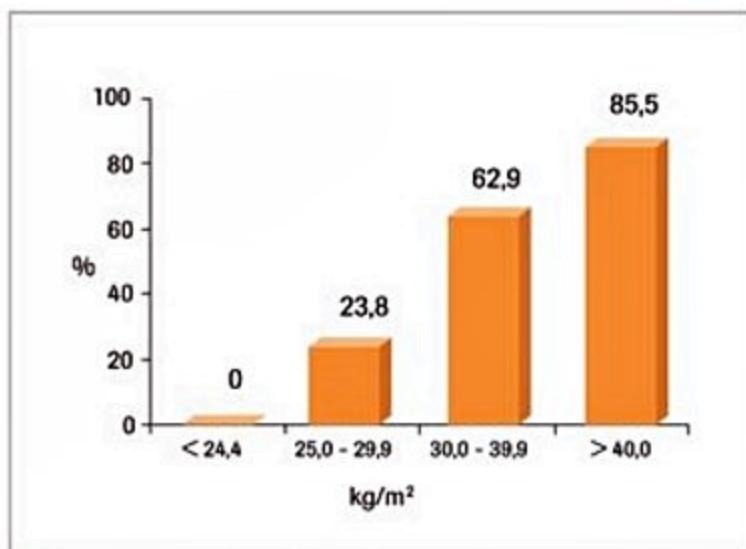



Figura 9. Prevalência da síndrome metabólica de acordo com o índice de massa corpórea em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos.
Fonte: Ambulatório de Hirsutismo do HCFMUSP.

Obesidade

Embora a obesidade tenha sido uma das características da síndrome em sua descrição inicial, sua incidência é variável de acordo com o grupo étnico estudado. Em nossa população, quase 2/3 das pacientes não são obesas. As manifestações clínicas diversas apresentadas por diferentes grupos étnicos também podem ser decorrentes de incidência diferente da obesidade em cada população. Em geral, está presente a obesidade do tipo androide, a qual pode ser detectada clinicamente pela medida da circunferência abdominal ou pela relação entre a circunferência da cintura e do quadril. Uma circunferência abdominal maior que 88 cm para mulheres, bem como uma relação cintura/quadril maior que 0,85, confere um risco significativo de anormalidades metabólicas.

A comparação de parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes obesas e não obesas portadoras da síndrome dos ovários policísticos evidencia o impacto da obesidade sobre a síndrome, com uma maior prevalência de distúrbio menstrual, infertilidade, hirsutismo e acantose *nigricans*. Da mesma maneira, uma redução de peso da ordem de 5 a 10% é suficiente para permitir a normalização do ciclo menstrual[35].

Resistência à insulina

A partir dos resultados derivados do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, foi possível demonstrar que a resistência à insulina está presente em pacientes portadoras da síndrome, independentemente do índice de massa corpórea. Isso ocorre porque, além do aumento da área de gordura visceral associada à obesidade androide, estudos *in vitro* demonstram prejuízos da sinalização intracelular de insulina em tecidos periféricos, em especial na musculatura esquelética[36]. Desse modo, a presença da obesidade é um fator aditivo no agravamento da resistência à insulina dessas pacientes. De fato, a redução da sensibilidade à insulina se faz progressivamente de mulheres com peso normal, pacientes com a síndrome e peso normal, mulheres obesas e pacientes obesas com a síndrome (Figura 10). Entretanto, a resistência à insulina não está presente em todas as pacientes, provavelmente por conta de fatores étnicos, com uma incidência aproximada de 50 a 70%.

Protocolo para a investigação do hirsutismo

Antes de se iniciar a investigação do hirsutismo, devem-se excluir doenças que possam evoluir com sinais e sintomas de síndromes hiperandrogênicas, como síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e, mais raro, hipoti-

reoidismo e acromegalia, bem como da iatrogenia. Hipertricose pode ser decorrente de uso de ciclosporina, corticosteroides, diazóxido, tamoxifeno, minoxidil, penicilamina, fentoína e estreptomicina, ao passo que hirsutismo pode ser decorrente de danazol, esteroides anabólicos, metoclopramida, metildopa, fenotiazídicos, progestógenos, reserpina e testosterona. O uso de anticonvulsivantes pode causar tanto hipertricose quanto hirsutismo.

A subdivisão das síndromes hiperandrogênicas em virilizante e não virilizante é eminentemente clínica (Figura 11). Para o rastreamento da forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase, a indicação de rotina é o teste de estímulo com ACTH sintético ou, no caso de impossibilidade de realização deste, a dosagem de 17-hidroxiprogesterona basal na fase folicular do ciclo menstrual.

Para a síndrome dos ovários policísticos, de acordo com critério utilizado, a ultrassonografia de ovário pode não ser um exame necessário para o diagnóstico. Entretanto, sua realização é necessária como critério de exclusão de patologias que podem evoluir com um fenótipo semelhante ao da síndrome dos ovários policísticos, como os teratomas ovarianos.

Uma vez feito o diagnóstico dessa síndrome, deve-se realizar o rastreamento de suas complicações metabólicas, com dosagens de triglicérides e HDL-colesterol em condições basais e glicemia 120 minutos após sobrecarga com 75 g de glicose. Não há indicação para a realização de dosagem de insulina nem do cálculo de índices de resistência à insulina, uma vez que esses índices foram desenvolvidos para estudos populacionais, e não para aplicação individual.

Na avaliação da paciente com hirsutismo, não existe indicação rotineira para a realização de testes dinâmicos de depressão, com dexametasona ou análogos do GnRHa.

O emprego do cateterismo seletivo das veias adrenais e ovarianas está reservado para pacientes com síndrome virilizante na faixa etária reprodutiva, nas quais não se detecta imagem tumoral pela tomografia computadorizada de adrenal nem pela ultrassonografia endovaginal.

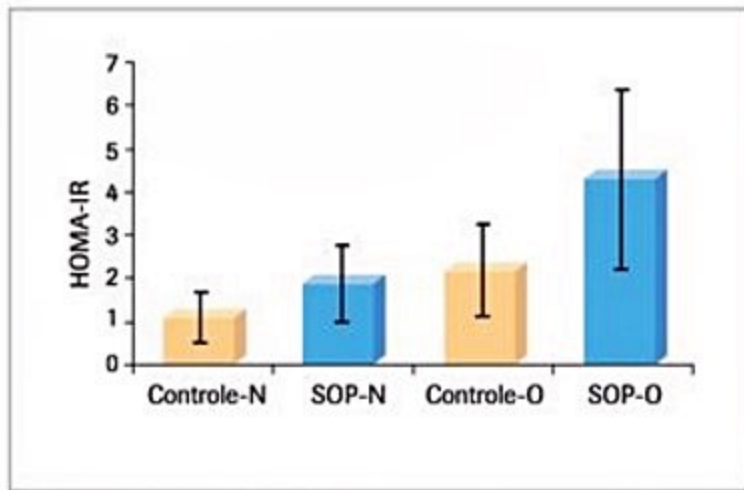



Figura 10. Sensibilidade à insulina em mulheres normais (controle) e pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos com índice de massa corpórea normal (N) e > 30 kg/m² (O). Observa-se um aumento progresso e significativo da resistência à insulina, avaliado pelo HOMA-R.
Fonte: Ambulatório de Hirsutismo do HCFMUSP.

Tratamento do hirsutismo

O hirsutismo é fator importante de baixa autoestima das mulheres. Seu tratamento é, em geral, inespecífico, devendo-se obedecer a alguns princípios gerais (Quadro

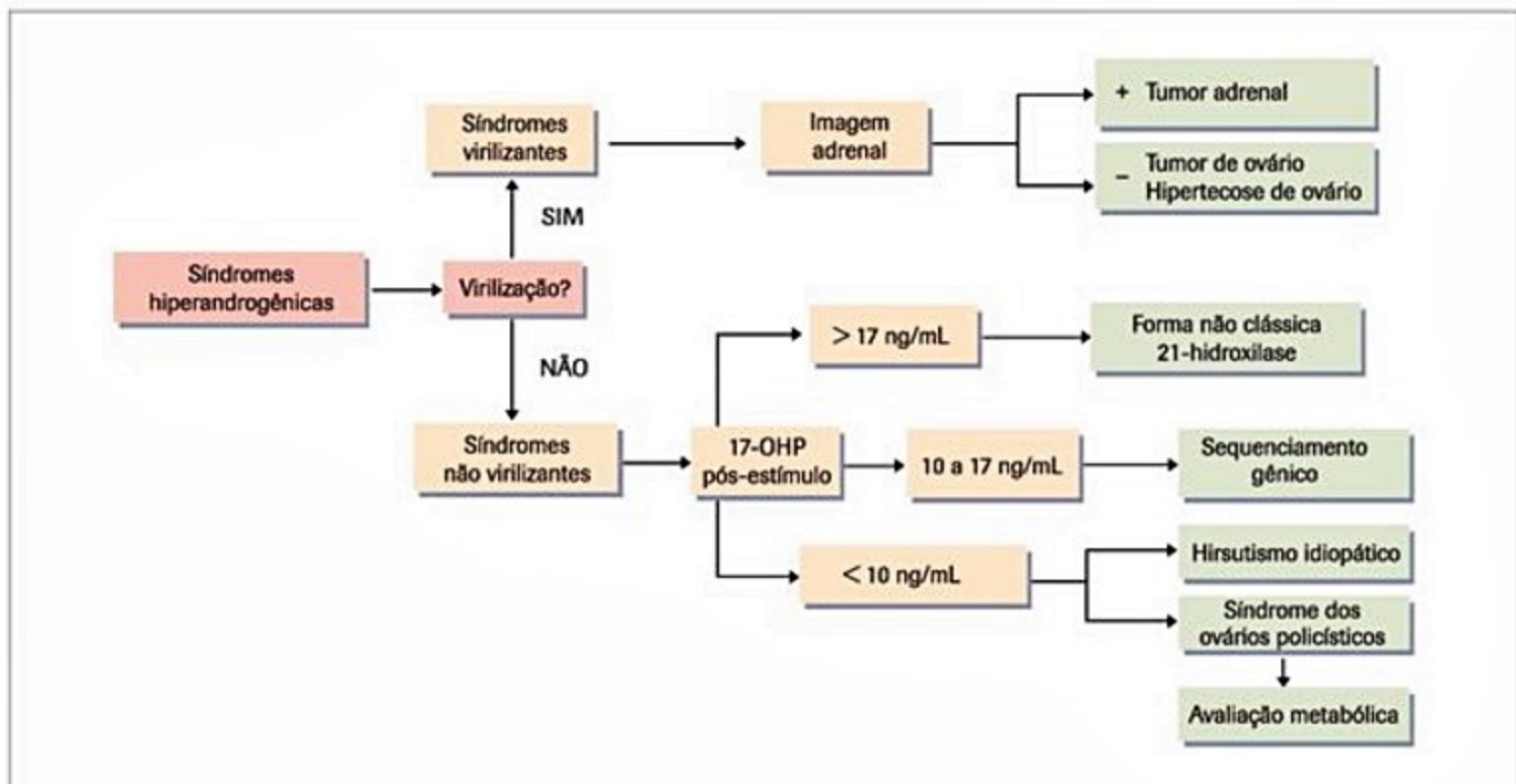



Figura 11. Investigação de hirsutismo.

6), exceto em pacientes portadoras de tumores virilizantes e hipertecose de ovário na pós-menopausa, para as quais está indicado o tratamento cirúrgico. Como a hipertecose é uma doença gonadotrofina-dependente, a administração de GnRHa pode ser uma opção terapêutica, assim como no caso de contraindicação à cirurgia em pacientes com tumores ovarianos virilizantes[7].

Já para as doenças não virilizantes, existem várias opções terapêuticas que devem ser consideradas de acordo com a etiologia, o quadro clínico e o desejo da paciente, especialmente com relação à gravidez.

Tratamento mecânico e tópico

Vários métodos estão disponíveis. Em virtude do custo, do desconforto e dos riscos, alguns devem ser empregados apenas em casos de hirsutismo localizado e como complemento ao tratamento. Os métodos tradicionais, como clareamento dos pelos com óleo *bleaching* + água oxigenada 20 volumes em partes iguais, a depilação com lâmina, o uso de cremes depilatórios e a depilação com pinça são ainda muito utilizados.

A retirada dos pelos por tração, como a utilização de pinças, aparelhos específicos para essa finalidade e utilização de cera, tem a vantagem de poder ser refeita com menos frequência, mas, além do desconforto, podem promover foliculite e hiperpigmentação local. O uso de métodos químicos que favorecem a queda dos pelos também é uma alternativa, porém há risco de dermatite reativa.

A eletrólise galvânica, isolada ou associada à termólise, pode resultar em melhora definitiva na área aplicada, por destruir a papila dérmica. Eritema e irritação são efeitos frequentes, e resultados melhores são obtidos quando o procedimento é precedido por remoção mecânica com lâmina por 1 a 5 dias[37].

Métodos considerados mais eficazes, como depilação com *laser* (alexandrita ou diodo) e fotoepilação, têm a vantagem de serem praticamente isentos de efeitos colaterais, exceto hiperpigmentação, quando realizados por técnicos experientes. Entretanto, há poucas evidências de que sejam realmente eficazes[38]. Melhores resultados são obtidos em mulheres de pele clara e com pelos espessos e pigmentados.

Um creme tópico que pode ser usado como adjuvante no tratamento do hirsutismo é a eflornitina a 13,9%, um inibidor da L-ornitina decarboxilase, enzima que participa da regulação do crescimento celular e diferenciação do folículo piloso[39]. Entretanto, é um produto caro e não comercializado no Brasil. Sua principal indicação é para o hirsutismo facial de grau leve ou como adjuvante no tratamento mecânico ou medicamentoso.

Quadro 6. Normas gerais para o tratamento do hirsutismo
Os medicamentos devem ser utilizados somente após a investigação da causa básica do hirsutismo, principalmente com exclusão de tumores adrenais ou ovarianos produtores de andrógenos.
A presença ou a possibilidade de gestação é contraindicação absoluta ao uso de antiandrógenos e inibidor da 5-alfa-redurtase,, para se evitar malformações intersexuais em fetos masculinos. Em caso de dúvida, deve-se proceder à propedêutica adequada para se detectar gestação. No caso de pacientes com vida sexual ativa, deve-se fornecer orientação quanto ao uso de medidas contraceptivas. Após a suspensão da droga, devem-se aguardar 6 meses antes de se planejar gestação.
O efeito do medicamento costuma ser tardio, devendo-se orientar a paciente que a melhora do hirsutismo deve se manifestar entre 6 e 9 meses do início do tratamento.
O tempo de duração do tratamento deve ser o mais longo possível, em geral, 2 anos. Quanto maior o tempo de tratamento, maior a possibilidade de remissão do quadro após a suspensão do medicamento.
A dose de medicamento utilizada deve ser diminuída ao longo do tempo, mantendo-se a paciente em uso da menor dose possível.

Terapia hormonal e anti-hormonal

Várias opções encontram-se disponíveis, tendo como princípio comum a redução da exposição dos tecidos periféricos à ação biológica dos andrógenos (Quadro 7)[40-42]. Para antiandrógenos (acetato de ciproterona, espironolactona e flutamida) e para inibidor da 5-alfa-redutase (finasterida), não há superioridade de um agente em relação a outro; o mesmo ocorre quando se compara a eficácia de análogo de GnRHa com contraceptivo hormonal oral[4].

Contraceptivo hormonal oral

Os contraceptivos hormonais orais (CHO) são compostos pela associação de estrógeno + progestógenose são considerados a primeira opção no tratamento do hirsutismo[2,43]. Agem reduzindo a síntese de andrógenos decorrente da inibição da secreção de gonadotrofinas e por reduzirem a concentração de testosterona livre, decorrente do aumento da SHBG induzido pelo estrógeno. Por outro lado, o uso dos CHO é importante como método contraceptivo quando do uso de antiandrógenos ou inibidor da 5-alfa-redutase e em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos como prevenção da hiperplasia e câncer de endométrio.

Dentre as várias opções disponíveis, deve-se dar preferência às formulações para administração cíclica que contenham uma dose de etinilestradiol ≤ 35 mcg (contraceptivos de baixa dose) associadas a um progestagênio de 3ª geração, sem atividade androgênica, como acetato de ciproterona, clormadinona ou drosperinona, ou com baixa atividade androgênica, como gestodeno ou desogestrel.

Um leve aumento da pressão arterial e de eventos tromboembólicos não fatais tem sido relatados com CHO com progestágeno de 3ª geração, principalmente entre tabagistas[44,45], quando comparado a CHO com progestágeno de 2ª geração (levonorgestrel)[46]. Entretanto, o uso de CHO com levonorgestrel é menos eficaz no tratamento do hirsutismo e pode piorar o perfil lipídico e aumentar o peso[47]. Por outro lado, o uso de CHO com progestagênio de 3ª geração reverte a tendência de piora da sensibilidade à insulina e do ganho de peso em mulheres com a síndrome não tratadas, sem se acompanhar de piora do perfil lipídico e do metabolismo dos carboidratos[48]. As-

Quadro 7. Modalidades terapêuticas de tratamento sistêmico do hirsutismo

Mecanismo de ação principal	Classe de droga	Droga	Indicação principal
Redução da concentração de andrógenos	Contraceptivo hormonal oral	Estrógeno-progestágeno[*]	Síndrome dos ovários policísticos
	Glicocorticoides[#]	Dexametasona	Hiperplasia adrenal congênita
	Análogos do GnRHa	Acetato de leuprolida	Síndrome dos ovários policísticos Hipertecose de ovário Tumor ovariano virilizante[†]
Bloqueio do receptor androgênico	Antiandrógenos[ø]	Acetato de ciproterona Espironolactona Flutamida[¥]	Síndrome dos ovários policísticos Forma não clássica de hiperplasia suprarrenal congênita Hirsutismo idiopático
Bloqueio da conversão periférica	Inibidor da 5-alfa-redutase[ø]	Finasterida	Hirsutismo idiopático Síndrome dos ovários policísticos Forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita
Diminuição da resistência à ação da insulina	Sensibilizadores da ação da insulina[¥]	Cloridrato de metformina Pioglitazona[£]	Síndrome dos ovários policísticos

[*] Dar preferência àqueles com etinilestradiol em concentração < 30 mcg em associação com progestágenos de 2ª geração (norgestimato, desogestrel, noretindrona, etinodiol diacetato) ou drospirenona.
[#] Dexametasona ao deitar.
[†] Em pacientes com tumor ovariano virilizante, pode ocorrer supressão da secreção da testosterona com a administração de GnRHa.
[ø] Na presença de vida sexual ativa, sempre usar associado a contraceptivo hormonal oral.
[¥] Seu uso é desaconselhado, pelo risco de hepatite iatrogênica.
[£] Nos poucos trabalhos publicados, não se mostraram superiores ao cloridrato de metformina.

sim, a escolha do CHO deve levar em consideração as contraindicações relativas e absolutas e a presença de comorbidades[49,50]. Mais recentemente, encontra-se disponível no mercado um CHO composto pela associação de valerato de estradiol e dienogestel. Seu uso em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos se acompanhou de resultados favoráveis sobre a sensibilidade à insulina[51], mas a experiência ainda é limitada.

No caso de intolerância à CHO, pode-se usar acetato de medroxiprogesterona por via oral, em 2 esquemas diferentes (10 mg /dia, VO, por 10 dias a cada 30 dias ou 2,5 a 5 mg/dia, VO, de forma contínua) ou injetável (150 mg, IM, 1 vez/mês) ou desogestrel (75 mcg/dia, VO, de forma contínua).

Melhores resultados com o uso isolado de CHO ocorrem em pacientes com grau leve de hirsutismo, sendo esse resultado observado em um período de 3 a 6 meses. Se após esse período não se obtiver melhora satisfatória, está indicada a associação do CHO com antiandrógeno ou inibidor da 5-alfa-redutase, independentemente do grau de hirsutismo.

A experiência com outras vias no tratamento do hirsutismo, como transdérmica e anel vaginal, é limitada.

Antiandrógenos e inibidor da 5-alfa-redutase

Essas classes de fármacos devem ser utilizadas somente após a investigação da causa básica do hirsutismo (Quadro 8). Uma vez que não está demonstrada a superioridade de um agente em relação a outro, sua indicação baseia-se na relação risco-benefício. Constitui contraindicação absoluta para sua utilização a presença ou possibilidade de gravidez, com o objetivo de se evitar malformações intersexuais em fetos masculinos, sendo aconselhável sempre se obter uma dosagem de beta-hCG antes do início do tratamento. No caso de pacientes com vida sexual ativa, deve-se orientar quanto ao uso de medidas contraceptivas e, após a suspensão, devem-se aguardar 6 meses antes de se planejar gravidez.

As pacientes devem ser orientadas sobre o fato de que a regressão do hirsutismo é tardia, iniciando-se após 6 a 9 meses do início do tratamento. O tempo de duração do tratamento deverá ser o mais longo possível, em geral 2 anos. Quanto maior o tempo de tratamento, maior a possibilidade de remissão do quadro após a suspensão da medicação, e a dose deverá ser diminuída ao longo do tempo, mantendo-se a paciente em uso da menor dose possível.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides foram os primeiros agentes utilizados no tratamento do hirsutismo. Em razão de sua baixa eficácia e da frequência de efeitos colaterais, hoje estão reservados para o tratamento de hiperplasia adrenal congênita. A dexametasona tem sido o agente de escolha, não havendo uma dose padronizada nem parâmetros de controle da dose utilizada. Resultados melhores são obtidos quando associada a CHO e antiandrógeno, com redução progressiva da dose e retirada destes dois últimos agentes ao longo do tempo. A dexametasona, entretanto, não foi superior ao acetato de ciproterona no tratamento de pacientes com a forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase[51]. Sua principal indicação é nas mulheres com forma não clássica com desejo reprodutivo.

Quadro 8. Antiandrógenos e inibidor da 5-alfa-redutase utilizados no tratamento do hirsutismo

	Esquemas terapêuticos	Efeitos colaterais
Acetato de ciproterona	100 mg/dia por 10 dias (iniciar no primeiro dia de CHO) 50 mg/dia por 20 dias (iniciar no primeiro dia de CHO)	Fadiga, mastalgia, aumento de apetite com concomitante aumento de peso, náusea, cefaleia, depressão e distúrbios do sono
Espironolactona	100 mg, 2x/dia, contínuo 100 mg, 2x/dia, cíclico (21 dias, juntamente com CHO)	Epigastralgia, fadiga, mastalgia e metrorragia
Flutamida	62,5 a 125 mg, 1 a 2x/dia	Mastalgia, hepatite, insuficiência hepática fulminante*
Finasterida	1 a 5 mg/dia, contínuo 2,5 mg em dias alternados	Mastalgia, depressão, diminuição de libido, distúrbios gastrointestinais, icterícia

* Seu uso não é aconselhado por conta deste efeito colateral.

Análogos do GnRH

Os análogos do GnRH são potentes inibidores da esteroidogênese ovariana, pela supressão do eixo gonadotrófico. Embora o seu uso possa ser limitado pela inconveniência do bloqueio ovariano em longo prazo, com consequente hipoestrogenismo e perda de massa óssea, a administração concomitante de espironolactona impede essa perda[52]. Por outro lado, a queda na produção de testosterona resulta em melhora do hirsutismo, com exceção dos pelos da face que são mais refratários ao tratamento. Entretanto, seu efeito é inferior à associação entre CHO e antiandrógeno na redução do grau de hirsutismo[53].

A administração de análogos do GnRH é uma opção terapêutica em pacientes portadoras de hipertecose de ovário na menopausa, na síndrome HAIR-AN ou em tumores ovarianos virilizantes nos quais esteja contraindicado o tratamento cirúrgico.

Tratamento de condições associadas ou decorrentes da síndrome dos ovários policísticos

Algumas condições podem estar associadas à síndrome dos ovários policísticos, como obesidade e resistência à insulina, ou ser consequência dela (carcinoma de endométrio e mama e infertilidade), devendo receber uma abordagem terapêutica diferenciada.

Obesidade

A obesidade tem um efeito sinérgico e aditivo sobre as complicações metabólicas da síndrome dos ovários policísticos. Por outro lado, a síndrome dos ovários policísticos é um fator de risco para ganho de peso[54]. Qualquer programa de tratamento de pacientes obesas portadoras da síndrome necessariamente deve se iniciar por uma alteração de hábitos que inclua a perda de peso como um de seus objetivos. De fato, uma perda de peso da ordem de 5 a 10% do peso corpóreo é suficiente para melhorar sobremaneira a sensibilidade à insulina e reduzir o grau de hiperandrogenemia[35] – efeito mais pronunciado em pacientes obesas portadoras da síndrome do que em obesas sem hiperandrogenismo.

A indicação do uso de fármacos antiobesidade em pacientes com a síndrome segue as mesmas regras observadas para a população geral: pacientes com índice de massa corpórea ³ 30 kg/m^2 ou ³ 25 kg/m^2 na presença de comorbidades associadas à obesidade, nas quais não se observou emagrecimento satisfatório com as mudanças de hábitos (dieta hipocalórica e prática regular de exercícios físicos).

Para pacientes com obesidade grau 3 (obesidade mórbida), pode ser indicada a cirurgia bariátrica. Um estudo realizado com 12 pacientes com a síndrome submetidas à cirurgia bariátrica demonstrou reversão dos sinais e sintomas desta após a perda de peso[55].

Distúrbio metabólico e resistência à insulina

Embora a resistência à insulina esteja presente em mulheres portadoras da síndrome dos ovários policísticos, especialmente quando se usa o critério diagnóstico da Androgen Excess Society[22], não existe indicação para sua avaliação rotineira. A sensibilidade à insulina em indivíduos normais não obedece a uma distribuição nor-

mal, mas, sim, a um contínuo, podendo variar em até 8 vezes. Por esse motivo, os índices de avaliação de sensibilidade à insulina não podem ser aplicados individualmente, e não existe nenhuma evidência de que o uso indiscriminado desses agentes contribua para a redução da mortalidade cardiovascular[56]. Por outro lado, possíveis benefícios, como regularização do ciclo menstrual, melhora da taxa de fertilidade e do grau do hirsutismo, são inferiores quando comparados ao tratamento convencional com CHO, acetato de clomifeno e antiandrógenos e inibidor da 5-alfa-redutase, respectivamente[57].

A presença de distúrbio metabólico é considerada um fator de risco cardiovascular, inclusive em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos. Portanto, seu tratamento é realizado com frequência, independentemente da presença da síndrome[58].

Hiperplasia e câncer de endométrio

A prevenção da hiperplasia e do carcinoma do endométrio pode ser feita pela administração de CHO ou de progesterona. Essas duas formas de terapia, pelo efeito da progesterona, antagonizam o efeito do estrógeno sobre o endométrio, com uma diminuição significativa do risco. No caso de uso de agentes sensibilizadores da ação da insulina, como o cloridrato de metformina, não é conhecido seu papel na proteção endometrial.

Infertilidade, abortamento e diabetes gestacional

A redução de peso é um método natural para aumentar a taxa de fertilidade, uma vez que frequentemente é acompanhada de melhora evidente na função ovulatória e redução da hiperandrogenemia, provavelmente relacionada à melhora da sensibilidade à insulina; o mesmo se observa com a prática de atividade física.

Com relação ao tratamento farmacológico, a primeira opção é o citrato de clomifeno[59], um modulador seletivo do receptor de estrogênio que induz a expressão de receptores de FSH e LH, levando a maturação folicular e postura ovular. A posologia inicial é de 50 mg/dia do 5º ao 9º dia da menstruação, com controle cuidadoso da resposta ovariana pela ultrassonografia seriada a cada 2 dias a partir do 10º dia do ciclo. A taxa de ovulação gira em torno de 75 a 80% e a de gestação, de 40 a 50%. É controverso se a associação do citrato de clomifeno é superior à combinação de cloridrato de metformina com essa droga na indução de ovulação e na taxa de gestação[59,60].

Referências bibliográficas

1. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961;21:1440-7.
2. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update 2012;18:146-70.
3. Burger HG. Androgen production in women. Fertil Steril 2002;77 (Suppl 4):S3-S5.
4. Sawaya ME, Shalita AR. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. J Cutan Med Surg 1998;3:9-15.
5. Kirschner MA, Bardin CW. Androgen production and metabolism in normal and virilized women. Metabolism 1972;21:667-88.
6. Luthold WW, Borges MF, Marcondes JAM, Hakohyama M, Wajchenberg BL, Kirsgnher MA. Serum testosterone fractions in women: normal and abnormal clinical states. Metabolism 1993;42:638-43.
7. Faria AM, Perez RV, Marcondes JA, Freire DS, Blasbalg R, Soares J Jr et al. A premenopausal woman with virilization secondary to an ovarian Leydig cell tumor. Nat Rev Endocrinol 2011;7:240-5.
8. Marcondes JAM. Síndromes adrenogenitais. In: Wajchenberg BL (ed.). Tratado de endocrinologia. São Paulo: Rocha, 1992. p.483-525.
9. Marcondes JAM, Bachega TASS, Marui S. Hiperplasia supra-renal congênita. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG (eds.). Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.773-82.
10. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 1985;37:650-67.
11. Marui S, Russell AJ, Paula FJ, Dick-de-Paula I, Marcondes JA, Mendonça BB. Genotyping of the type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene (HSD3B2) in women with hirsutism and elevated ACTH-stimulated delta-5 steroids. Fertil Steril 2000;74:553-7.
12. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes JA et al. 21-hydroxylase-deficient nonclassic suprarrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1468-74.
13. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic suprarrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3451-6.
14. Bachega TA, Billerbeck AE, Madureira G, Marcondes JA, Longui CA, Leite MV et al. Molecular genotyping in Brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:4416-9.
15. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital suprarrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:527-33.
16. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic suprarrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. Fertil Steril 1999;72:915-25.
17. Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic suprarrenal hyperplasia. Fertil Steril 2010;94:684-9.
18. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. Endocr Rev 2000;21:347-62.
19. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004;112:504-9.
20. Marcondes JAM, Hayashida SY, Bachega TASS. Hirsutismo & síndromes dos ovários policísticos. In: Mendonça BB, Maciel RMB, Saad M (eds.). Endocrinologia São Paulo: Atheneu, 2007. p.635-82.
21. Zawadeski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: towards a more rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds.) PCOS. Boston: Blackwell Scientific, 1992. p.377-84.
22. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004;81:19-25.
23. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4237-45.
24. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Am J Obstet Gynecol 2010;203:201-3.

25. Minnani SL, Marcondes JA, Wajchenberg BL, Cavaleiro AM, Fortes MA, Rego MA et al. Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1999;71:675-83.
26. Spritzer PM, Martinho MD, Wiltgen D. Neoplasias associadas à síndrome dos ovários policísticos. Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49:805-10.
27. Silva RS, Pardini D, Dolores P, Kater CE. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50:281-90.
28. Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY, Nery M, Marcondes JAM. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51:601-5.
29. Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR, Hayashida SA, Curi DD, Fonseca AM et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. Gynecol Endocrinol. 2011;27:814-9.
30. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Sci 2013;56:137-42.
31. Vrbikova J, Vondra K, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sramkova D et al. Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2005;20:3328-32.
32. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno NJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1929-35.22.
33. Marcondes JAMM, Hayashida SY, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GAR, Baracat EC. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: characteristics, prevalence and predictors. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51:972-9.
34. Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SY, Mion Jr D, Lage SG, Marcondes JAM. Impact of body mass index on blood pressure levels in patients with polycystic ovary syndrome. Arq Bras Endocrinol Metab 2005;51:1104-9.
35. Normando APC, Wajchenberg BL, Hayashida S, Halbe HW, Marcondes JAM. Avaliação da utilidade do estímulo agudo das gonadotrofinas e dos esteróides ovarianos com análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas no diagnóstico diferencial do hiperandrogenismo ovariano funcional. Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47:55-61.
36. Dantas WS, Gualano B, Rocha MP, Barcellos CR, Yance VRV, Marcondes JA. Metabolic disturbance in PCOS: clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. Scientific World Journal 2013;5:1-7.
37. Richards RN, Mehatg GE. Electrolysis: observations from 13 years and 140,000 hours of experience. J Am Acad Dermatol 1995;33:662-6.
38. Haedersdal M, Gøtzsche PC. Laser and photoepilation for unwanted hair growth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4.
39. Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. Am J Clin Dermatol 2001;2:197-201.
40. Marcondes JA, Minnani SL, Luthold WW, Wajchenberg BL, Samojlik E, Kirschner MA. Treatment of hirsutism in women with flutamide. Fertil Steril 1992;57:543-7.
41. Marcondes JA, Minanni SL, Luthold WW, Lerario AC, Nery M, Mendonca BB et al. The effects of spironolactone on testosterone fractions and sex-hormone binding globulin binding capacity in hirsute women. J Endocrinol Invest 1995;18:431-5.
42. Marcondes JA, Wajchenberg BL, Abujamra AC, Luthold WW, Samojlik E, Kirschner MA. Monthly cyproterone acetate in the treatment of hirsute women: clinical and laboratory effects. Fertil Steril 1990;53:40-4.
43. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1105-20.
44. Carmina E. Oral contraceptives and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 2013;36:358-363.
45. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Martinez-Bermejo E, Lasuncion MA, Escobar-Moreale HF. Comparision of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2453-61.
46. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. Br Med J 2001;323:131-4.
47. Sanam M, Ziba O. Desogestrel + ethinylestradiol versus levonorgestrel + ethinylestradiol. Which one has better effect on acne, hirsutism and weight change. Saudi Med J 2011;32:23-26.
48. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. Clin Endocrinol 1999;50:517-27.
49. World Health Organization. Medical Elegibility criteria for contraceptive use. Disponível em:
50. Carmina E. Oral contraceptives and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 2013;36:358-63.
51. De Leo V, Fruzzetti F, Musacchio MC, Scolaro V, Di Sabatino A, Morgante G. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. Contraception 2013;8:364-8.
52. Moghetti P, Castello R, Zamberlan N, Rossini M, Gatti D, Negri C et al. Spironolactone, but not flutamide, administration prevents bone loss in hyperandrogenic women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1250-4.
53. Carr BR, Breslau NA, Givens C, Byrd W, Barnett-Hamm C, Marshburn PB. Oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1169-78.
54. Joham AE, Paul E, Moran LJ, Loxton D, Jolley D, et al. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: results of an observational study in young women. Obesity 2013;21:1526-32.
55. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6364-9.
56. Bhagavath B, Vitek W, Queenan J, Hoeger K. Metformin and other insulin sensitizers in polycystic ovary syndrome. Semin Reprod Med 2014;32:323-30.
57. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev 2003;24:633-67.
58. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2038-49.
59. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2008; 89:505-22.
60. Leanza V, Coco L, Grasso F, Leanza G, Zarbo G, Palumbo M. Ovulation induction with clomiphene citrate and metformin in women with polycystic ovary syndrome. Minerva Ginecol 2014;66:299-301.
61. Spritzer PM, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late onset suprarrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:642-6.

Diabete Melito 23

Maria Elizabeth Rossi da Silva
Simão Augusto Lottenberg
Marcia Nery

SUMÁRIO

Introdução

O diabete melito (DM) é considerado uma doença metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia resultante da deficiência na secreção de insulina ou, também, da incapacidade da insulina em exercer adequadamente seus efeitos, levando à alteração no metabolismo dos hidratos de carbono, lipídios e proteínas. No longo prazo, a hiperglicemia crônica provoca danos a diferentes órgãos e tecidos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos[1].

Classificação do diabete melito

Etiologicamente, o DM pode ser classificado em:

1. DM tipo 1 (DM1): resulta da destruição das células-beta do pâncreas, levando à deficiência absoluta da secreção de insulina e propiciando a cetoacidose. Tem forte relação com o aparecimento de autoanticorpos contra componentes das células pancreáticas, além de associação com antígenos de histocompatibilidade humana (HLA) ligados aos genes *DQA* e *DQB*, influenciados pelos genes *DRB*; será discutido em outro capítulo.

2. DM tipo 2 (DM2): heterogêneo e de etiologia complexa, caracteriza-se por uma variedade de apresentações com o predomínio de resistência à insulina (RI) com deficiência relativa na secreção de insulina, evoluindo para deficiência absoluta de secreção de insulina e RI. A deficiência de secreção insulínica predomina nos pacientes magros; nos obesos, predomina a resistência à ação do hormônio. Obesidade, particularmente central (abdominal ou visceral), dietas hipercalóricas e sedentarismo são frequentes e agravam a RI, geneticamente determinada. O componente genético no DM2 é também muito importante.

3. Outros tipos específicos de diabetes (Quadro 1): o diagnóstico depende da apresentação clínica e de outros fatores associados ou causais, como doenças, uso de medicações, alterações hormonais ou genéticas, entre outros.

4. DM gestacional (DMG): durante muitos anos, o DMG foi definido como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou reconhecido durante a gravidez, com resolução ao final da gestação na maioria dos casos; no entanto, esta definição não exclui a possibilidade da intolerância à glicose anteceder ou ser concomitante à gravidez. Em virtude da epidemia de obesidade e diabete, o diagnóstico de DM2 tornou-se mais frequente em mulheres em idade fértil; com isto, o número de mulheres grávidas com DM2 não diagnosticado tem aumentado. Desde 2008-2009, diversas diretrizes recomendam que as mulheres de alto risco para ter diabete sejam avaliadas na visita pré-natal inicial e que sejam adotados critérios diferenciados para o diagnóstico de DM nesta fase, como descrito no Quadro 1[1,2]. As anormalidades glicêmicas geralmente são reversíveis no pós-parto, mas o risco de evoluir para diabete no estudo *Diabetes Prevention Program* foi de 15% ao ano quando sem intervenção, justificando avaliações periódicas da tolerância à glicose nestas pacientes[3].

É importante lembrar que pacientes com qualquer tipo de diabete podem necessitar de tratamento com insulina em algum estágio da doença e, portanto, a utilização de insulina por si só não define o tipo de diabete, apesar de os critérios adotados pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10), que classifica os pacientes em diabete dependente ou não dependente de insulina.

Quadro 1. Classificação etiológica do diabete melito

I. Diabete melito tipo 1	
A. Autoimune	
B. Idiopático	
II. Diabete melito tipo 2	
III. Outros tipos específicos	
A. Defeitos genéticos na função das células-beta	
Diabetes monogênico (MODY)	MODY 3 (HNF-1a)
	MODY 1 (HNF-4a)
	MODY 2 (glucoquinase)
	Outras formas raras de diabetes monogênico: MODY 4 (fator promotor insulina-1) MODY 6 (neuroD1) MODY 7 (carboxyl ester-lipase)
Diabetes neonatal transitório	ZAC/HYAMI defeito de *imprinting* no 6q24
Diabetes neonatal permanente	KCNJ11 gene que codifica o Kir6.2 subunidade do canal de KATP na célula-beta
Diabetes mitocondrial	
Outros	
B. Defeitos genéticos na ação da insulina Resistência à insulina tipo A Leprechaunismo Síndrome de Rabson-Mendenhall Diabetes lipoatrófico Outros	
C. Doenças do pâncreas exócrino Pancreatite Trauma/pancreatectomia Neoplasia Fibrose cística Hemocromatose Pancreatopatia fibrocalculosa Outras	
D. Endocrinopatias Acromegalia Síndrome de Cushing Glucagonoma Feocromocitoma Hipertireoidismo Somatostatinoma Aldosteronoma Outras	
E. Drogas ou produtos químicos Vacor Pentamidina Ácido nicotínico Glicocorticoides Hormônio tireoidiano Diazóxido Agonistas beta-adrenérgicos Tiazidas Fenitoína Interferon gama Outras	

continua

Quadro 1. Classificação etiológica do diabete melito (*Continuação*)

F. Infecções Rubéola congênita Citomegalovírus Outras
G. Formas incomuns de diabete autoimune Síndrome de *stiff-man* Anticorpos antirreceptores de insulina
H. Outras síndromes genéticas associadas com diabete Síndrome de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Turner Síndrome de Wolfram Ataxia de Friedreich Coreia de Huntington Síndrome de Laurence-Moon-Biedl Distrofia miotónica Porfiria Síndrome de Prader-Willi
IV. Diabete gestacional

Diagnóstico

O diagnóstico clínico do DM baseia-se na presença dos sintomas clássicos de hiperglicemia, ou seja, poliúria, polidipsia e emagrecimento não intencional. Nos casos mais graves, de cetoacidose diabética ou síndrome de desidratação hiperglicêmica, há sintomas como náuseas, vômitos, desidratação, alteração do nível de consciência, hálito cetônico e respiração acidótica, decorrentes do aumento da glicemia plasmática e acidemia.

Além dos clássicos, os pacientes podem apresentar outros sintomas, sinais ou doenças associadas: infecções de repetição (dermatites, balanopostites, vulvovaginites, entre outras), incontinência urinária, noctúria, enurese noturna em crianças, letargia, cansaço e desânimo. O diabete pode, ainda, ser totalmente assintomático ou ter o diagnóstico feito a partir de uma complicação crônica, como insuficiência vascular periférica, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, retinopatia ou nefropatia, neuropatia periférica e disfunção erétil.

Os exames laboratoriais para o diagnóstico do DM são glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia ao acaso e teste de tolerância à glicose, conforme valores descritos na Tabela 1. Quando dois exames diferentes têm resultados controversos, o teste com o resultado alterado deve ser repetido; ou seja, se um indivíduo tem a dosagem de HbA1c $\geq$ 6,5% e a glicemia de jejum < 125 mg/dL, o exame de HbA1c deve ser repetido, e se o valor novamente for igual ou superior a $\geq$ 6,5%, o diagnóstico de diabete será confirmado[1].

Os critérios diagnósticos para DMG mudaram ao longo das décadas. Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, se a avaliação na primeira visita pré-natal for negativa para o diagnóstico de diabete preexistente ou de DMG, todas as gestantes deverão ser reavaliadas entre a 24ª e 28ª semanas de gestação com o teste oral de to-

Tabela 1. Critérios laboratoriais para o diagnóstico de diabete melito

	Valor	Comentários
HbA1c	≥ 6,5%	HPLC em laboratório com certificação NGSP
Glicemia de jejum	≥ 126 mg/dL*	Jejum definido por não ingestão calórica por pelo menos 8 horas
Glicemia tempo 2 horas do TTOG	≥ 200 mg/dL*	Padronizado pela WHO com 75 g de glicose anidra dissolvida em água
Glicemia ao acaso	≥ 200 mg/dL	Na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia

* O exame deve ser repetido na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia[1,2]. Chiang JL et al. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):2034-54.
HPLC: cromatrografia líquida de alto desempenho; NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program; TTOG: teste de tolerância à glicose oral.

lerância à glicose com 75 g de glicose. Os valores de corte são: jejum: · 95 mg/dL, 1 hora: · 180 mg/dL; 2 horas: · 155 mg/dL, sendo que um valor alterado em qualquer um dos tempos é suficiente para fazer o diagnóstico de DMG[1,2].

O diagnóstico do DM é, na maioria das vezes, estabelecido quando o paciente apresenta um dos seguintes sintomas clássicos: poliúria, polidipsia e perda ponderal inexplicada, acompanhados por aumento da concentração da glicemia plasmática. Os critérios laboratoriais atualmente recomendados são apresentados na Tabela 1. Esses critérios incorporam o conceito de estágios clínicos do DM, desde a normalidade, passando para a tolerância à glicose diminuída ou, também, glicemia de jejum alterada, até o DM propriamente dito.

Em 2010, a dosagem de hemoglobina glicada, até então utilizada apenas para controle glicêmico, foi incorporada como ferramenta diagnóstica para o DM. Alguns pontos importantes: a glicada (HbA1c ou A1c) é considerada um exame que complementa a dosagem de glicemia de jejum como rastreamento de diabete, e não um exame substituto. Tem como vantagens menor variabilidade individual, não precisar de jejum e ser capaz de identificar alterações de glicemia em pacientes que tenham glicemia de jejum normal. Como desvantagens, apresenta interferências com o número de hemácias, a presença de hemoglobinas anômalas (podem falsamente diminuí-la ou aumentá-la), a não padronização em algumas populações (gestantes e crianças) e o custo mais elevado. O rastreamento de diabete atualmente pode ser feito com os dois exames.

Existe um grupo intermediário de indivíduos que apresenta concentrações plasmáticas de glicemia que não preenchem os critérios de DM, porém estão acima dos encontrados em indivíduos normais. Esse grupo é considerado de risco para o desenvolvimento de diabetes e também de doença cardiovascular (Tabela 2).

Portadores de glicemia de jejum alterada (*impaired fasting glycemia* – IFG) têm redução da resposta aguda da secreção de insulina e resistência predominantemente hepática à ação da insulina. Por outro lado, os portadores de intolerância à glicose (*impaired glucose tolerance* – IGT) têm quadro mais grave, com comprometimento da secreção aguda e crônica de insulina e resistência predominantemente periférica (muscular) à insulina.

A progressão para diabete a partir dessas anormalidades iniciais como a IGT ou IFG pode demorar muitos anos, mas estima-se que possivelmente ocorra em mais de 70% dos pacientes; além disso, mesmo nesses estágios iniciais, há risco aumentado de doença cardiovascular[4].

Tabela 2. Categorias de risco para o desenvolvimento de diabete melito

Valor	Diagnóstico	
Glicemia de jejum	100 a 125 mg/dL	Glicemia de jejum alterada
Glicemia tempo 2 horas do TTOG	140 a 199 mg/dL	Intolerância à glicose
HbA1c	5,7% – 6,4%	

TTGO: teste de tolerância a glicose oral.

As consequências do DM não controlado no longo prazo decorrem de alterações micro e macrovasculares que levam a disfunção, dano ou falência de vários órgãos. As complicações crônicas incluem a nefropatia, com possível evolução para insuficiência renal, a retinopatia, com a possibilidade de cegueira ou, também, neuropatia, com risco de úlceras nos pés, amputações, artropatia de Charcot e manifestações de disfunção autonômica, incluindo disfunção sexual, cardiopatia autonômica e aumento do risco de morte súbita. Pessoas com diabete têm risco maior de doença vascular aterosclerótica, como doença coronariana, doença arterial periférica e doença vascular cerebral.

Diabete melito tipo 2

Epidemiologia

O DM é uma das doenças crônicas mais comuns, presente em quase todos os países, nas mais diversas etnias; nas últimas décadas, tem-se observado aumento significativo na prevalência, associada à epidemia de obesidade, mudança de estilo de vida e redução da atividade física.

Os dados da *International Diabetes Federation* indicam que, em 2014, havia 387 milhões de pessoas com diabete, com a estimativa de 205 milhões nos próximos 10 anos. No Brasil, em 2014, os portadores de diabete na população adulta entre 20 e 74 anos de idade eram 11,6 milhões, o que corresponde a prevalência de 8,7%, a mortalidade relacionada ao diabete, neste ano, foi de 116.382 pessoas[5].

Segundo o programa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, do Ministério da Saúde, divulgado em 2013 e realizado entre 2006 e 2013, houve crescimento da porcentagem da população geral adulta autorreferida tanto com excesso de peso de 42,6% para 50,8%, como para obesidade de 11,8% para 17,5%; em paralelo, também foi observado aumento no diagnóstico médico prévio de diabete de 5,5% em 2006 para 6,8% na amostragem de 2013[6].

Mudanças de estilo de vida como urbanização, sedentarismo e maior ingestão calórica, em especial na forma de alimentos industrializados, são possivelmente o principal fator responsável por essa epidemia. Crianças e adolescentes também são afetados pelo aparecimento obesidade e DM2 como consequências desse estilo de vida.

Fisiopatologia

Biossíntese, ação e secreção de insulina

A secreção de insulina mantém as concentrações plasmáticas de glicose numa faixa relativamente estreita. Ela é sintetizada no pâncreas pelas células-beta das ilhotas pancreáticas na forma de um pró-hormônio, a pré-pró-insulina, que é submetida a reações proteolíticas que removem o peptídio amino terminal da molécula, originando a pró-insulina, clivada a seguir e gerando o peptídio C e as cadeias de insulinas A e B. A molécula da insulina é, então, armazenada junto com a do peptídio C na célula-beta do pâncreas e, quando liberadas, isso ocorre de modo equimolar[7].

O complexo mecanismo regulador da secreção de insulina inclui estímulo por diferentes tipos de nutrientes e drogas, além de ação hormonal ou de neurotransmissores. Em condições normais, a glicose penetra na célula-beta pela ação do transportador de glicose GLUT2, sendo imediatamente fosforilada pela glicoquinase e conduzida para a mitocôndria, onde gera ATP. A elevação do ATP intracelular gera gradiente que provoca o fechamento do canal de potássio sensível ao ATP. Como resultado, a despolarização da membrana da célula-beta abre os canais de cálcio, o que leva a seu influxo para a célula liberando os grânulos de insulina pré-formados (primeira fase), seguida de liberação mais sustentada de insulina recém-sintetizada (segunda fase).

Assim como a de outros hormônios, a secreção de insulina tem um padrão pulsátil, com picos secretores a cada 10 minutos, sobrepostos por oscilações de maior amplitude, de aproximadamente 80 a 150 minutos. As refeições ou os estímulos farmacológicos induzem a secreção de picos elevados e prolongados, quadruplicando a concentração plasmática em relação ao basal.

Mudanças nesses padrões de secreção são os primeiros sinais de disfunção da célula-beta no DM. A deficiência da conversão de pró-insulina em insulina, que ocasiona aumento da relação pró-insulina/insulina, é vista como um marcador da alteração funcional da célula-beta. As disfunções na célula-beta são responsáveis pela perda da sensibilidade à glicose para secreção de insulina[8].

A primeira fase de secreção de insulina já é reduzida em 50% dos indivíduos que apresentam glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose e praticamente ausente por ocasião do diagnóstico de diabete. Mais ainda, as alterações na sensibilidade e na secreção de insulina antecedem em muitos anos o diagnóstico de DM e progridem das fases de tolerância normal para intolerância e diabete[9-11].

A ligação da insulina ao seu receptor é o passo inicial para sua ação. Este é um receptor de membrana glicoproteico heterotetramérico composto por duas subunidades alfa, externas à membrana celular, e duas subunidades beta, transmembrana e intracelular. A insulina, ao ligar-se às subunidades alfa, ativa a subunidade beta pela ligação de fósforo a resíduos de tirosina, o que causa mudança na conformação do receptor.

O receptor ativado, então, fosforila vários de seus substratos em resíduos de tirosina, transmitindo o sinal insulínico em efeito cascata, culminando com as ações metabólicas e mitogênicas características do hormônio. Como exemplo, o estímulo da fosfatidil-inositol 3-quinase (PI3K) provoca a translocação de transportadores de glicose GLUT-4 para a superfície celular, o que é fundamental para a captação da glicose pelo músculo esquelético e pelo tecido adiposo, e os efeitos relacionados a mitogênese e diferenciação celular ocorrem por estímulo da MAPK (*mitogen- activated protein kinase*) (Figura 1)[8].

A insulina é um hormônio anabólico. Age em tecidos periféricos como fígado, músculos e tecido adiposo. Além da captação de glicose em adipócitos e células musculares, inibe a lipólise e a cetogênese, favorece a síntese de proteínas e o armazenamento de glicogênio, proteínas e lipídios. Inibe a lipólise, a proteólise e a produção hepática de glicose (glicogenólise e neoglicogênese), antagonizando as ações do glucagon no fígado. Favorece a proliferação e a diferenciação celular e o crescimento.

Resistência à insulina

Este termo refere-se à resposta diminuída dos tecidos-alvo às ações metabólicas da insulina. A RI ocorre fisiologicamente em alguns ciclos normais da vida, como durante a puberdade, a gestação e o envelhecimento. Além disso, a sensibilidade à insulina é variável entre os indivíduos normais.

Em situações patológicas, a RI inicia-se classicamente pela associação de predisposição genética a sedentarismo e dieta com excesso de calorias. O balanço energético positivo leva ao acúmulo de gordura no adipócito com desenvolvimento de obesidade, acúmulo de triglicérides em outras células como fígado e músculo, aumento das concentrações circulantes de ácidos graxos livres (AGL) e infiltração de tecido adiposo por macrófagos. O aumento de citocinas liberadas pelos adipócitos contribui para a RI no músculo e no fígado.

Além da quantidade, a distribuição de gordura corporal também é importante. A localização predominantemente abdominal da gordura está mais relacionada à RI que à subcutânea. O adipócito omental é menos sensível à ação antilipolítica da insulina, favorecendo a li-

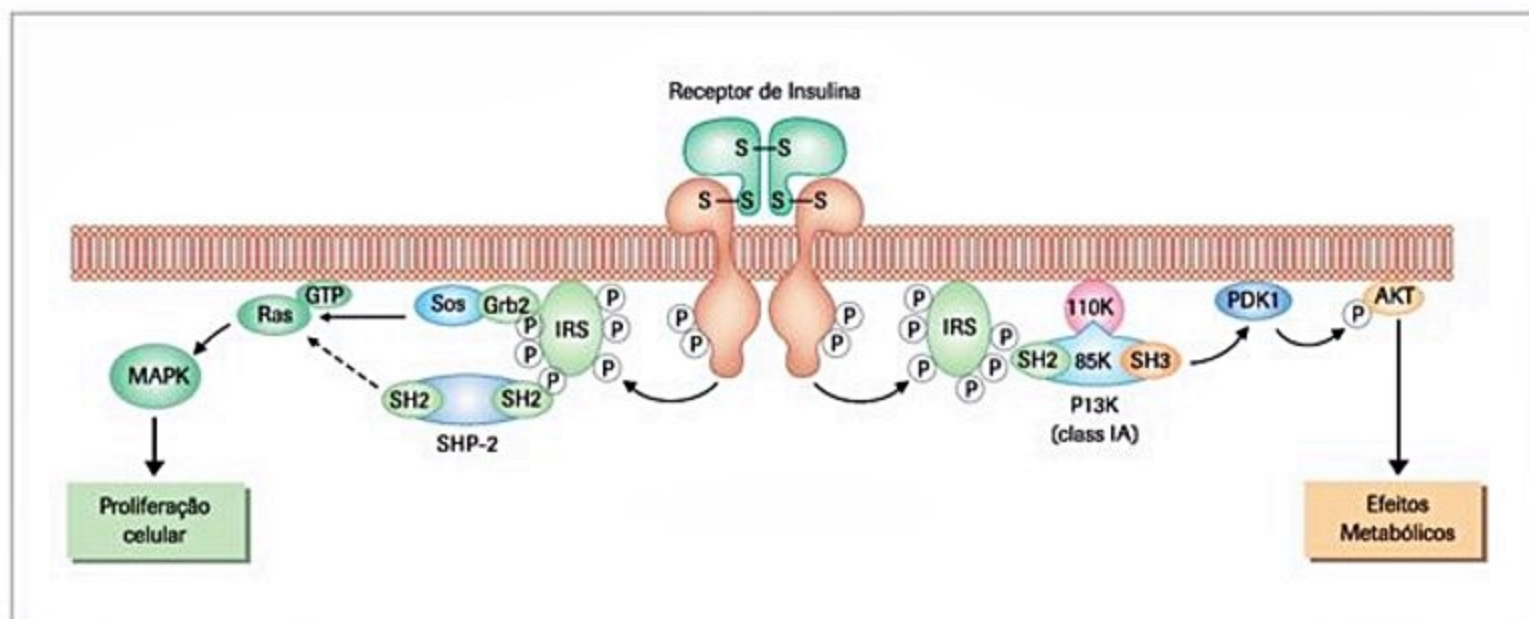



Figura 1. Mecanismo da ação celular da insulina – sinalização insulínica. A insulina liga-se à subunidade alfa do receptor e ativa a função tirosinaquinase. O receptor de insulina ativado fosforila o substrato IRS, que se liga a vários substratos que contêm o domínio SH2, entre eles os complexos Grb2-Sos e SHP2, que transmitem os sinais mitogênicos pelo Ras. Por outro lado, a PI3Kinase (classe 1A) transmite as ações metabólicas mais importantes da insulina para outros efetores, como PDK1 e Akt[8].

pólise. A proximidade do sistema porta–hepático à gordura omental expõe o fígado a altas concentrações de AGL, facilitando o depósito em hepatócitos, desenvolvendo RI no fígado, precocemente em relação aos tecidos periféricos[12,13].

Além de armazenarem ácidos graxos, os adipócitos produzem adipocinas como leptina, TNF-alfa, resistina, IL-6, inibidor-1 do ativador do plasminogênio, angiotensinogênio, que interferem na cadeia de transmissão do sinal insulínico implicando resistência à ação da insulina, além de adiponectina e visfatina, que melhoram a sensibilidade à insulina (Figura 2)[8,12-14].

A RI no cérebro também contribui para a intolerância à glicose porque altera os sinais neurais para a supressão da produção hepática de glicose.

Do ponto de vista molecular, a RI pode ser causada por sinalização em serina do *insulin receptor substrate-1 (IRS-1)*, o que provoca inibição da cadeia de fosforilações que, a seguir, iniciariam o sinal de ação insulínica[15].

O DM2 decorre da associação de dois distúrbios metabólicos: a RI e a diminuição da secreção de insulina pelas célula-beta do pâncreas.

A importância de cada um desses fatores (RI e disfunção de célula-beta) para a patogênese do DM2 foi debatida por muito tempo; acreditava-se que a RI era a principal anormalidade no DM2, e que a incapacidade de secreção de insulina surgia tardiamente. No entanto, como já referido anteriormente, antes do diagnóstico de DM2, ainda em fase de intolerância à glicose ou glicemia de jejum alterada, a deficiência de secreção de célula-beta ocorre num contínuo de perda progressiva. A função das células-beta reduzida já está presente nos grupos de risco de diabete (p. ex., parentes de 1º grau de pacientes com diabete, mulheres com DMG ou síndrome dos ovários policísticos e idosos).

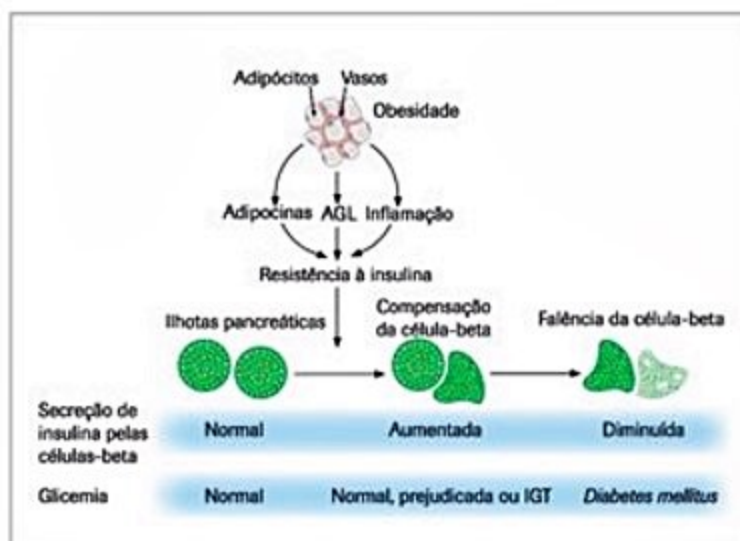



Figura 2. Desenvolvimento do diabete tipo 2 na obesidade. A resistência à insulina associada à obesidade é induzida por adipocinas, ácidos graxos livres (AGL) e inflamação crônica do tecido adiposo. As células-beta compensam a resistência à insulina pela hipersecreção de insulina. Entretanto, em determinado ponto, as células-beta iniciam sua falência e apoptose, então o diabetes se inicia[8].

Além disso, a deterioração progressiva da função das células-beta explica a história natural de evolução da doença, de tolerância à glicose diminuída para o DM2.

A habilidade da célula-beta em se adaptar às mudanças de sensibilidade à insulina depende de dois fatores principais: a responsividade funcional e a massa de células-beta. É possível aumento de 4 a 5 vezes na secreção de insulina e de até 50% do volume celular em resposta à RI que ocorre durante a puberdade, a gestação, a senilidade e a obesidade.

A hipersecreção de insulina compensatória ocorre com o objetivo de manter concentrações plasmáticas de glicose normais em resposta à RI associada a esses eventos, como

no caso da obesidade. O DM2 só se desenvolve quando as células-beta são incapazes de manter a hipersecreção sustentada de insulina, por defeitos na capacidade de replicação, neogênese ou hipertrofia celular. A integração da resposta da célula-beta às mudanças na sensibilidade à insulina envolve aumento do metabolismo celular da glicose, sinalização dos AGL e sensibilidade ao efeito incretina.

A história natural do DM2 engloba a falência progressiva da função associada à perda de massa de células-beta por apoptose[16]. Não se sabe exatamente quando a alteração funcional da célula-beta se inicia; é provável que ocorra algum tempo antes da hiperglicemia, quando a tolerância à glicose ainda é normal. A fase de compensação compreende a expansão da massa de células-beta e o aumento da secreção de insulina. Indivíduos propensos a ter menor massa de células-beta por carga genética ou distúrbios adquiridos, como a influência do meio ambiente em fases iniciais da vida, como retardo no desenvolvimento intrauterino e baixo peso ao nascer, poderão ter compensação inadequada e evolução para diabete.

Os prováveis mecanismos envolvidos no processo degenerativo da célula-beta são: disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, ruptura do equilíbrio do ciclo triglicérides/ácidos graxos, estresse do reticuloendotelial e glicolipotoxicidade. A partir do momento em que a hiperglicemia ocorre, outros processos relacionados à glicotoxicidade e ao estado de diabete, como inflamação da ilhota, glicosilação de proteínas, depósito de amiloide, entre outros, aceleram o processo de deterioração, provocando intensas modificações na célula-beta e, por fim, sua apoptose[9,16-18].

A evolução da falência da célula-beta e sua relação com a patogênese do diabete foram avaliadas em estudos utilizando ilhotas humanas pós-morte e pós-cirurgia, que mostraram em indivíduos com intolerância à glicose e DM2, respectivamente, 40 e 63% de perda de volume de célula-beta; em pessoas magras com DM2, a perda em relação aos controles normais foi de 41%[19].

Em parte, a apoptose da célula-beta pode ser explicada pelos depósitos de amilina. Este é um peptídio produzido pela célula-beta e secretado com a insulina e que, ao longo dos anos, se deposita na ilhota de indivíduos com DM2 e contribui para a disfunção e a morte da célula-beta. O depósito tem um aspecto de fibrilas amiloides, também encontrado no cérebro de portadores de doença de Alzheimer[16,20].

No entanto, DM2 é claramente uma doença heterogênea e inclui outros fatores patogênicos. Além de obesidade e sedentarismo como principais fatores ambientais responsáveis pela RI, também é importante a composição de nutrientes, em especial o aumento da quantidade de gordura na dieta (particularmente gordura saturada). Além disso, com o envelhecimento, há piora da sensibilidade à insulina e menor resposta da célula-beta à ingestão de carboidratos.

Fatores epigenéticos operantes durante a vida intrauterina e relacionados à nutrição da dupla mãe/feto podem modificar permanentemente a expressão gênica e possibilitar aumento de risco de diabete na idade adulta.

Recentemente, tem-se discutido também o papel de disruptores químicos endócrinos, como o bisfenol A, e da microbiota na patogênese da obesidade e do diabete[10,18].

Outros fatores relacionados à patogênese do DM2

A ilhota pancreática é composta por células alfa, delta e beta, produtoras de glucagon, somastotatina e insulina, respectivamente, e células produtoras de polipeptídio pancreático.

A secreção de insulina e glucagon está em perfeito equilíbrio, assegurando a homeostase da glicose. Em indivíduos normais, após uma refeição ou uma sobrecarga de glicose, concentrações plasmáticas de insulina se elevam e as de glucagon diminuem em resposta ao aumento da glicemia. O glucagon, além de estimular a glicogenólise e a neoglicogênese e inibir a lipólise, estimula a cetogênese. A inibição da secreção de glucagon pela insulina é perdida nos portadores de diabete, favorecendo a hiperglucagonemia que estimula a hiperglicemia[21,22]

Em indivíduos normais, a resposta de insulina à ingestão de glicose é maior que a da administração de glicose endovenosa, sendo esta potencialização da resposta insulínica conhecida como efeito incretina.

Secreção de hormônios incretínicos ocorre também em resposta à ingestão de alimentos, sendo especialmente responsáveis por esse efeito o peptídio 1 glucagon-símile (GLP-1) e o peptídio inibidor gástrico (GIP).

Em condições normais, o GLP-1 aumenta a resposta de insulina mediada pela glicose oral. Ao mesmo tempo, suprime a secreção do glucagon e retarda o esvaziamento gástrico, que contribui para redução da glicemia pós-prandial. Tem efeitos no sistema nervoso central estimulando a saciedade e reduzindo a ingestão de alimentos. Portanto, o GLP-1 tem múltiplos efeitos no sistema nervoso central, no fígado e no trato digestório[23].

Além da falência da célula-beta, a RI em fígado e músculo, o aumento de citosinas inflamatórias contribuindo para a RI e a apoptose da célula-beta, o aumento de secreção de glucagon e efeito incretínico prejudicado em DM2 contribuem para a hiperglicemia e a resistência aos efeitos anoréticos da insulina no sistema nervoso central, além de reabsorção de glicose renal aumentada[10,24].

Suscetibilidade genética

O DM2 representa uma interação complexa entre genes e meio ambiente: é mais prevalente em alguns grupos étnicos; uma grande proporção de pacientes com DM2 tem ao menos um genitor afetado; entre gêmeos idênticos, a concordância é de 90%. Por outro lado, a influência do meio ambiente se confirma pela observação de que grupos étnicos têm prevalência muito diversa quando em ambientes diferentes, por exemplo após imigração.

Até o momento, mais de 50 genes foram associados ao risco de diabete; embora alguns sejam ligados à obesidade ou +++RI, a maioria tem relação com a função da célula-beta. No entanto, o uso de escores que incluam o genótipo não é melhor do que o uso apenas dos fatores de risco clássicos para a predição de diabete[18].

Prevenção do DM2

Embora o risco de desenvolvimento de DM2 seja alto em indivíduos predispostos, a capacidade de prever e prevenir a doença na população em geral é limitada. No entanto, os indivíduos de alto risco, incluindo aqueles com glicemia de jejum alterada (IFG), intolerância à glicose (IGT), obesidade, parentes próximos com DM2 sedentários e hipertensos, são candidatos apropriados para intervenções preventivas.

Os objetivos são retardar o diabete, preservar a função de células-beta, reduzir a RI e prevenir ou retardar complicações microvasculares e cardiovasculares.

Vários estudos demonstraram o efeito benéfico de modificação de estilo de vida (predominantemente exercício e perda de peso) para a prevenção do diabete[25,26]. Os agentes farmacológicos demonstraram também certa capacidade para prevenir ou retardar a evolução para diabete, enquanto o impacto na doença cardiovascular é menos claro.

Várias abordagens terapêuticas foram testadas em pacientes com pré-diabete (IGT ou IFG): as mudanças no estilo de vida (dieta e exercícios) foram capazes de reduzir a incidência de diabete em 40 a 50%. Drogas sensibilizadoras da ação da insulina (metformina e glitazonas), inibidoras das alfaglicosidases e da absorção de gorduras também foram efetivas, em menor grau.

Quando o estudo *Diabetes Prevention Program* se baseou na hemoglobina glicada inicial, observou-se que, no longo prazo, além deste parâmetro laboratorial ser de fato preditivo para o risco de diabete, na população pareada para este exame e não para a glicemia, o emprego de metformina foi tão eficaz quanto o de modificações de estilo de vida[27].

O Consenso da *International Diabetes Federation* recomenda que, nos indivíduos de alto risco para desenvolver diabete (IMC > 30 kg/m^2 ou glicemia de jejum > 110 mg/dL e idade < 60 anos) nos quais as mudanças no estilo de vida não são eficazes, podem ser empregadas a metformina ou a acarbose, se não houver contraindicação ou efeito colateral[28].

Tratamento do diabete melito tipo 2

Vários estudos clínicos, como o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)[29], o *United Kingdon Prospective Diabetes Study* (UKPDS 33)[30] e o UKPDS-35[31] e o *Steno-2 Study*[32], confirmaram os benefícios do tratamento intensivo do diabete na prevenção das complicações e na redução da mortalidade. Redução da HbA1c em 1% diminui a doença microvascular e a mortalidade em 37% e 21%, respectivamente[29-31].

No estudo UKPDS, os benefícios destas abordagens se mantiveram, mesmo decorridos 10 anos do seu término: diminuição de 24% das complicações microvasculares, de 17% da mortalidade, de 9% de eventos relacionados ao diabete, e de 15% para infarto do miocárdio[33]. O ambiente metabólico inicial tem repercussão em eventos futuros – é o chamado legado metabólico, de forma que quanto mais precoce for o controle do diabete, melhor.

No entanto, estudos posteriores, como o *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) e o *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), trouxeram dúvidas quanto à segurança do controle estrito da glicemia. A redução dos valores de HbA1c para valores de 6,5% e 7%, respectivamente, reduziu as complicações microvasculares e neurológicas, mas aumentou o risco de doença cardiovascular. Já os subgrupos sem doença cardiovascular ou aqueles com menor duração da doença tiveram benefício, sugerindo que o alvo glicêmico deva ser individualizado. O *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE), com redução menor e gradual da glicemia, reduziu o risco de complicações micro e macrovasculares[34].

Episódios de hipoglicemia podem estar implicados na maior mortalidade no grupo de tratamento intensivo. Portanto, individualização das metas terapêuticas segundo idade, complicações, limitações e duração da doença é importante. Em pacientes com diabete recente, sem complicações cardiovasculares e durante a gravidez, o controle rigoroso, com glicemias próximas ao normal, é benéfico. É importante lembrar que a HbA1c de 7% já implica glicemias médias de 154 mg/dL. Para pacientes com doença cardiovascular grave, idosos ou portadores de neuropatias, o controle deve ser menos estrito. Por outro lado, o tratamento da dislipidemia e da hipertensão arterial traz benefícios a todos os pacientes[35].

O atendimento ao paciente com diabete é, portanto, complexo e requer, além do controle glicêmico, várias intervenções para melhorar a qualidade de vida e a sobrevida, sob orientação de equipe multidisciplinar. Compreende, inicialmente, a avaliação médica cuidadosa, abrangendo:

- Idade do início e duração do diabete: manifestações clínicas ao diagnóstico e interrogatório sobre todos os órgãos e sistemas auxiliam na classificação do tipo de diabete e na detecção de complicações micro/macrovasculares e neurológicas, além de doenças associadas.
- Estilo de vida: hábitos alimentares, grau de atividade física, tabagismo, etilismo e alterações de peso. Fatores de risco para doença cardiovascular.
- Medicamentos prévios e atuais.
- Grau de controle glicêmico: frequência de episódios de hipoglicemia e descompensação diabética.
- Antecedentes pessoais (cirurgias, tumores, pancreatite, doenças endocrinológicas, infecções) e familiares do paciente.
- Situação cultural e social e grau de conhecimento da doença.
- Exame físico: peso, altura, circunferência abdominal, medidas da pressão arterial e frequência cardíaca em pé e deitado, palpação de pulsos arteriais (carotídeos, femorais, poplíteos, pediosos e tibiais posteriores), exame do abdome (visceromegalia) e neurológico: tônus e trofismo muscular, reflexos aquileu e patelar, sensibilidade proprioceptiva, vibratória (com o diapasão) e tátil, com

o monofilamento de 10 g. Exame da pele: lesões, ulcerações, calosidades, acantose nigricante, lipoatrofia e lipo-hipertrofia.

- Exame de fundo de olho.
- Exames laboratoriais iniciais: glicemia e hemoglobina glicada, perfil lipídico, testes de função hepática, renal e exame de urina. Avaliação de micro/macroalbuminúria e *clearance* de creatitina. A hemoglobina glicada resulta da combinação da hemoglobina A (HbA) e açúcares. A HbA1c (fração que representa 80% da HbA) reflete a glicemia média dos 2 a 3 meses que precederam o exame. O peptídio C estima a reserva pancreática de insulina.
- Exames cardiológicos: radiografia de tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma, teste ergométrico ou cintilografia do miocárdio para o diagnóstico precoce de complicações crônicas do diabete são discutidos no capítulo de complicações crônicas.

Os parâmetros do bom controle do diabete, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)[35] e a American Diabetes Association (ADA)[36], devem ser buscados precocemente para prevenir complicações. Eles incluem: hemoglobina glicada menor que 7% para a maior parte dos adultos; para pessoas idosas ou com menor expectativa de vida, valores entre 7,5 e 8% podem ser adequados; pressão arterial < 140 × 90 mmHg (se pacientes jovens < 130 × 80 mmHg).

Com relação aos lipídios e à prevenção de doença macrovascular, a ADA, no seu último consenso, indica o uso de estatinas para os portadores de DM2, independentemente dos valores séricos de lipídios. A indicação dessa droga é feita pelo cálculo de risco de doença macrovascular (Quadro 2) e recomenda a monitoração de valores séricos de colesterol apenas para avaliar a adesão à terapêutica com estatina. O ajuste de doses pode ser feito pela resposta individual à terapêutica (p. ex., efeitos colaterais, tolerabilidade, concentração sérica de LDL)[37]. Em relação ao controle dos níveis de triglicérides, não se recomenda, na maioria dos casos, a adição de uma segunda droga, mas a elevação da dose de estatina, considerando como parâmetro o colesterol não HDL, exceto quando houver outros riscos relacionados à hipertrigliceridemia.

Mudanças no estilo de vida

Educação e cuidados gerais

Instruir detalhadamente o paciente sobre a doença e suas consequências e estabelecer metas quanto a mudanças no estilo de vida e controle metabólico. Cuidar da higiene, tratar lesões de pele e evitar o fumo. Orientar sobre o uso de sapatos especiais (na presença de calosidades ou deformidades) e cremes hidratantes. Atuar nos problemas psicossociais e prover suporte psicológico, quando indicado.

Dieta

É fundamental no controle do diabete. O acesso a uma lista de equivalentes alimentares quanto à composição e ao valor calórico dos alimentos confere flexibilidade à dieta e maior adesão ao tratamento. A dieta pode ser fracionada em 3 refeições principais e, se necessário, 3 intermediárias, e o plano alimentar deve ser individualizado. A dieta é geralmente hipocalórica (20 kcal/kg de peso ideal/dia), pois cerca de 80% da população diabética é obesa. A redução da ingestão calórica diminui rapidamente a glicemia de jejum e melhora a RI, antes mesmo da redução do peso. Nas obesidades refratárias (IMC > 27 kg/m^2), podem ser utilizados agentes supressores do apetite, indutores da saciedade ou redutores da absorção de gorduras. A cirurgia bariátrica, indicada na obesidade mórbida (IMC > 35 kg/m^2), melhora ou normaliza a glicemia em 77% dos pacientes. As orientações para a composição da dieta estão no Quadro 3.

As gorduras compreendem 20 a 30% da energia total da dieta. Recomenda-se restringir os ácidos graxos saturados (carnes gordas, manteiga, óleos de coco e dendê, leite integral, bacon, torresmo, embutidos) e transinsaturados (gordura hidrogenada vegetal, frituras, tortas e bolos industrializados, *fastfood*, sorvetes, biscoitos amanteigados), pelos efeitos deletérios nos lipídios circulantes e na sensibilidade à insulina. Os ácidos graxos monoinsaturados, como azeite de oliva e óleo de canola, fornecem 10 a 20% das calorias. A ingestão de colesterol deve ser inferior a 200 mg/dia. Esteróis de plantas e ésteres de estanol podem ser vantajosos, assim como os ácidos graxos ômega 3, presentes em peixes, óleos de cano-

Quadro 2. Recomendações para o uso de estatinas em DM2 além das modificações de estilo de vida (ADA)

Idade (anos)	Fatores de risco	Dose de estatina recomendada	Monitoramento com painel de lipídios
< 40	Nenhum Fator(es) de risco CV(s)* DCV franca**	Nenhuma Moderada ou alta Alta	Anualmente ou conforme necessário para monitorar adesão
40-75	Nenhum Fator(es) de risco CV(s) DCV franca	Moderada Alta Alta	Conforme necessário para monitorar adesão
> 75	Nenhum Fator(es) de risco CV(s) DCV franca	Moderada Moderada ou alta Alta	Conforme necessário para monitorar adesão

CV: cardiovascular; DCV: doença cardiovascular.
* Fatores de risco incluem LDL colesterol > 100 mg/dL, hipertensão arterial, sobrepeso ou obesidade e uso de tabaco.
** Doença cardiovascular franca inclui eventos cardiovasculares prévios ou síndromes coronarianas agudas.

Quadro 3. Composição da dieta segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes

Macronutrientes (% valor energético/dia)	Composição
Carboidratos: 45 a 60% (≥ 130 g/dia)	Carboidratos complexos e ricos em fibras: frutas inteiras, legumes, verduras, grãos e cereais integrais
Proteínas: 15-20% Nas nefropatias: 0,8 g/kg/dia	2 porções de carne, 2-3 porções de leite desnatado ou queijo magro ou de proteína vegetal (leguminosas) por dia. Peixes: 2-3 vezes/semana. Ovos: até 2 vezes/semana
Gorduras: 20-30%	Gorduras saturadas < 10%. Colesterol < 200 mg/dia. Gorduras poli-insaturadas: até 10% (óleo de soja, milho, girassol, óleo de peixe). Gorduras monoinsaturadas: 10% (óleo de oliva, canola, frutas secas, abacate). Evitar carnes gordas, laticínios integrais, frituras, refogados, salgadinhos e alimentos industriais (gordura trans)
Adoçantes	Ciclamato, sacarina, aspartame, acessulfame K, steviosídeo e sucralose
Fibras ≥ 20 g/dia	Hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas
Produtos *diet* e *light*	Considerar o valor calórico
Sacarose: até 10%	Permitido em substituição aos carboidratos
Sódio: até 2,4 g/dia	Nos hipertensos ou cardiopatas: ≤ 2 g/dia
Álcool: até 1 (mulheres) ou 2 (homens) doses/dia	1 dose = 360 mL cerveja, 150 mL vinho ou 45 mL de destilados, ingeridos sempre às refeições para prevenir hipoglicemia. Contraindicado na gravidez, pancreatite, dislipidemia, hipertensão, neuropatia e obesidade
Vitaminas e minerais	Suplementação somente nas deficiências

la, de soja e de nozes. Sugere-se a ingestão diária de carboidratos (45 a 60% da energia total), particularmente os ricos em fibras, com baixo índice glicêmico.

Os adoçantes não calóricos são úteis. A adição de frutose, que agrava a resistência à ação da insulina e a trigliceridemia, não é recomendada. A sacarose não deve ultrapassar 10% da energia total da dieta.

As proteínas contribuem com 15 a 20% da energia total da dieta.

Exercício físico

A atividade física é tópico importante no tratamento dos pacientes com diabete[33,38,39].

A diminuição das concentrações plasmáticas de glicose e a melhora da sensibilidade à insulina se mantêm por até 48 horas após uma sessão de exercício. Já o treinamento físico potencializa os efeitos agudos do exercício, reduz o risco de doença cardiovascular e melhora a qualidade de vida.

Durante o exercício físico, a energia necessária para a contração muscular provém inicialmente do metabolismo dos carboidratos e gorduras. Ocorre aumento dos hormônios de crescimento, do glucagon, da norepinefrina e do cortisol, além da queda fisiológica da insulinemia, favorecendo a quebra rápida dos estoques de glicogênio (glicogenólise) muscular e hepático e a gliconeogênese (síntese hepática de glicose a partir de lactato e aminoácidos), fornecendo glicose. Com o aumento da duração do exercício, aumenta a utilização dos AGL, provenientes da lipólise. Estes mecanismos coordenados atendem à demanda energética. A queda da glicemia durante e após o exercício advém do aumento da captação muscular de glicose frente à abertura dos capilares nos tecidos, ao aumento do débito cardíaco e ao maior aporte de glicose. A translocação dos transportadores de glicose GLUT4 para a membrana celular, via ativação da enzima AMP-proteína cinase ativada pela adenosina monofosfato (AMPK), favorece a captação de glicose, independentemente da elevação da insulinemia[38] (Figura 3).

Nos exercícios de alta intensidade, a glicemia pode se elevar, porque a produção hepática de glicose, regulada principalmente pela norepinefrina, geralmente excede a utilização periférica.

Efeitos crônicos do exercício

A atividade física regular promove aumento do fluxo sanguíneo, da densidade capilar e da massa muscular (área de armazenamento da glicose) e melhora da função mitocondrial. Em paralelo, auxilia na diminuição do peso, na melhora da composição corpórea (aumento da massa magra e diminuição da adiposidade abdominal), do condicionamento cardíaco e da RI.

Além disso, exercícios modificam vários fatores de risco para a doença cardiovascular: reduzem a pressão ar-

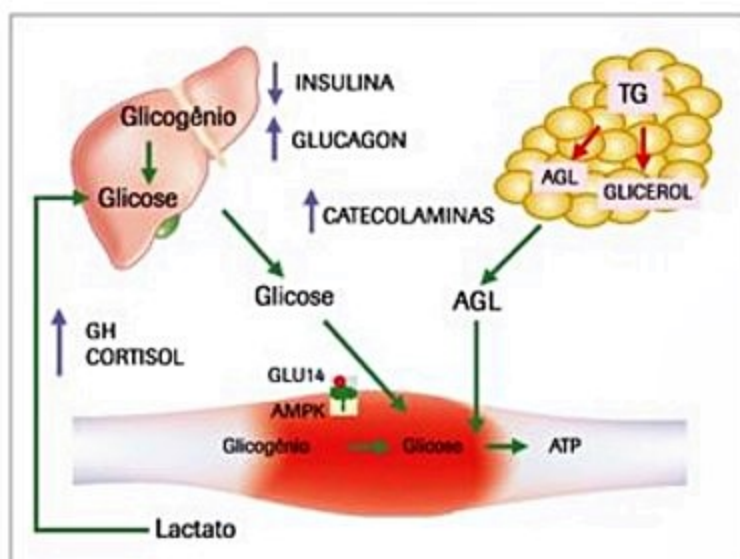



Figura 3. Efeitos metabólicos e hormonais do exercício.

terial e a glicemia, melhoram o perfil lipídico (aumentam os níveis de HDL-c e reduzem LDL-c e triglicérides), a fibrinólise e a qualidade de vida.

Prescrição de exercícios em portadores de diabete melito

Nos pacientes com diabete, a resposta aguda ao exercício varia de acordo com o controle metabólico e o uso de hipoglicemiantes orais ou insulina.

Assim, a elevação da insulinemia, induzida pelos secretagogos de insulina ou pela administração da insulina, pode impedir tanto a queda fisiológica da insulina quanto o aumento da produção hepática de glicose, com risco de hipoglicemia. Desta forma, é importante a suplementação de carboidratos antes e durante o exercício ou a redução nas doses de insulina, além da monitoração da glicemia capilar, principalmente nos exercícios mais intensos ou prolongados. (Quadro 4). O efeito sensibilizador da insulina promovido pelo exercício perdura por até 48 horas e favorece a entrada de glicose nas células para repor os estoques de glicogênio[38].

A ocorrência de hipoglicemia é rara em usuários de metformina, inibidores da alfaglicosidase e glitazonas, que não interferem na secreção de insulina, ou de drogas com efeito incretínico (cujo efeito é modulado pela glicemia). Não se observa queda da glicemia em diabéticos tipo 2 com controle glicêmico satisfatório em uso de glibenclamida ou metformina durante e após exercícios de alta e moderada intensidades realizados no estado pós-prandial[39]. A metformina pode ainda elevar discretamente os níveis de lactato.

Para prevenir complicações, os pacientes diabéticos, antes de iniciar um programa de atividade física, devem ser submetidos à cuidadosa anamnese, exame físico e avaliação cardiológica para identificação de complicações neurológicas, macro e microvasculares.

Os principais efeitos adversos dos exercícios físicos são:

- Cardiovasculares: disfunção cardíaca, arritmias, angina, infarto do miocárdio, hipertensão reativa, hipotensão pós-exercício e morte súbita.
- Microvasculares: hemorragia de retina e proteinúria.
- Metabólicos: hipoglicemia, agravamento da hiperglicemia e da cetose.
- Ortopédicos: úlceras em pés na presença de neuropatia, alterações articulares.

Quadro 4. Medidas para evitar hipoglicemia em pacientes em uso de insulina ou secretagogos de insulina
Estimar a intensidade e a duração do exercício
Reduzir a dose de insulina ou secretagogo de insulina de acordo com a intensidade e a duração do exercício
Alimentar-se 1 a 3 horas antes do exercício e suplementar com carboidratos (15 g) se glicemia < 100 mg/dL
Administrar a insulina pelo menos 1 hora antes do exercício, evitando os segmentos submetidos ao exercício
Monitorar glicemia capilar antes, durante e após o exercício

O cuidado dos pacientes ainda inclui: orientação de sapatos e equipamentos adequados, exame dos pés antes e após a atividade física, hidratação durante e após exercícios prolongados, evitar atividade em períodos de controle glicêmico inadequado e cetose ou em temperaturas extremas. Exercícios vigorosos, de impacto ou que elevem a pressão arterial (levantamento de peso e manobra de Valsalva) são contraindicados em portadores de retinopatia proliferativa e neuropatia periférica ou autonômica graves, pelo risco de descolamento de retina e hemorragia vítrea, hipotensão ortostática, arritmias e lesões ortopédicas. O eventual aumento da proteinúria em pacientes com nefropatia, provavelmente por mudanças na hemodinâmica renal, não parece favorecer a progressão da nefropatia.

Recomenda-se a prática de exercício aeróbio de moderada intensidade por pelo menos 30 minutos, 5 vezes/semana, ou de exercício aeróbio de alta intensidade por 30 minutos, 3 vezes/semana, e não mais que dois dias consecutivos sem atividade física. Recomenda-se um período de aquecimento prévio de 5 a 10 minutos e, ao término do exercício, um período de relaxamento de 5 a 10 minutos. Exercícios resistidos auxiliam na preservação da massa muscular.

Tratamento medicamentoso do diabetes tipo 2

Para o tratamento medicamentoso do DM2, estão disponíveis vários tipos de drogas, com mecanismo de ação variável, que devem ser empregadas isoladamente ou em combinação, de acordo com a apresentação clínica e com as metas glicêmicas objetivadas para cada paciente. As drogas, antigamente chamadas hipoglicemiantes, não têm necessariamente o efeito de causar hipoglicemias, sendo chamadas, mais apropriadamente, antidiabéticas.

Os antidiabéticos podem ser classificados conforme sua ação em 5 grandes grupos, além da insulina.

1) Medicamentos que aumentam a secreção de insulina ("secretagogos" de insulina): sulfonilureias e glinidas.

2) Medicamentos sensibilizadores da ação da insulina: biguanidas e glitazonas.

3) Medicações que reduzem a velocidade de absorção da glicose no intestino: acarbose.

4) Drogas que aumentam a secreção de insulina de forma dependente de glicose e promovem supressão do glucagon (análogos do peptídio glucagon-símile): *glucagon like peptide-1* (GLP1) e inibidores da enzima dipeptidil-peptidase 4 (DPP4).

5) Drogas que aumentam a excreção urinária de glicose (inibidores do transportador sódio-glicose tipo 2 [SGLT2]): dapaglifozina, canaglifozina e empaglifozina.

Medicamentos que aumentam a secreção de insulina

Sulfonilureias

As sulfonilureias são as mais antigas drogas utilizadas no tratamento do DM2, e estão disponíveis desde 1954. Atuam na célula-beta aumentando a secreção da insulina basal e é estimulada após as refeições. O mecanismo de

Tabela 3. Principais características das drogas antidiabéticas

Medicamentos	Tipos	Doses diárias	Vantagens	Desvantagens
Sulfonilureias	Glibenclamida Glipizidda Glicazida Glimepirida	5 a 20 mg 5 a 20 mg 30 a120 mg 1 a 8 mg	Experiência Eficácia Custo	Hipoglicemias Ganho de peso
Biguanidas	Metformina	500 a 2.550 mg	Experiência Eficácia Sem hipoglicemia Perda de peso Prevenção de complicações	Efeitos gastrointestinais Acidose lática (raro)
Glinidas	Repaglinida Nateglinida	3 a 16 mg 360 mg	Tratamento da hiperglicemia pós-prandial Flexibilidade de dose	Hipoglicemias (raras)
Glitazonas	Pioglitazona	15 a 45 mg	Eficácia Sem hipoglicemia Perfil lipídico	Ganho de peso Edema Fraturas ?
Inibidores da alfaglicosidase	Acarbose	75 a 300 mg	Tratamento da hiperglicemia pós-prandial	Sintomas gastrintestinais
Inibidores da DPP-4	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina	25 a 100 g 50 a 100 mg 2,5 a 5 mg 5 mg	Segurança Sem hipoglicemia	Custo Pancreatites ?
Agonistas do GLP-1	Exenatida Liraglutida Lixisenatida	5 a 20 mg 0,6 a 1,8 mg 10 a 20 mg	Eficácia Perda de peso Sem hipoglicemia	Custo Sintomas gastrointestinais Injetável Pancreatite ?
Inibidores de SGLT2	Dapaglifozina Canaglifozina Empaglifozina	10 mg 100 a 300 mg 10 a 25 mg	Eficácia Perda de peso Sem hipoglicemia	Custo Infecções urinárias Desidratação

ação das sulfonilureias é dependente do pâncreas funcionante, estimulando a secreção da insulina endógena pelo fechamento dos canais de potássio das células-beta[40].

Tipos de sulfonilureias

A glibenclamida é a sulfonilureia mais comercializada no Brasil, apresentada por comprimidos de 5 mg (dose usual de 2,5 a 20 mg/dia) e metabolizada pelo fígado. Os efeitos duram de 16 a 24 horas, e pode ser administrada de 1 a 3 vezes/dia. O principal efeito colateral é a hipoglicemia, e alguns pacientes também podem apresentar ganho de peso.

A glipizida está disponível em comprimidos de 5 mg. Ela é metabolizada no fígado em produtos inativos – o que reduz o risco de hipoglicemia – e a excreção é predominantemente renal (80%). A meia-vida é de 2 a 4 horas. A dose usual é de 2,5 a 20 mg/dia. Ela é uma boa opção para idosos, bem como para pacientes com doença hepática ou renal leves.

A gliclazida é também metabolizada por via hepática em produtos inativos, com excreção predominantemente renal (80%). Ela está disponível em comprimidos de 30 mg e 60 mg, que podem ser administrados em uma única tomada diária (30 a 120 mg).

A glimepirida tem meia-vida ao redor de 5 horas e tempo de ação aproximado de 24 horas. Está disponível em comprimidos de 1, 2, 4 e 8 mg. A dose diária é de 1 a 8 mg e a administração é feita geralmente 1 vez/dia. Os metabólitos são, em maioria, inativos (60% de excreção renal).

Efeitos adversos

O efeito adverso mais comum é a hipoglicemia. O risco do paciente apresentar um quadro de hipoglicemia depende não só do tipo e da dosagem de sulfonilureia ingerida, como também da alimentação, excesso de atividade física, ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, idade do paciente ou de outras doenças associadas (p. ex., insuficiência hepática, insuficiência renal).

Outro efeito adverso importante é o ganho de peso, relacionado principalmente ao aumento de insulina sérica, sendo menor quando ocorre associação com outras drogas, como acarbose ou metformina, podendo chegar próximo a 5 a 7% do peso corporal basal.

Contraindicações

O uso de sulfonilureias está contraindicado em pacientes com insuficiência renal ou hepática graves, duran-

te a gravidez ou a amamentação, em pacientes portadores de DM1, após cirurgias de grande porte, complicações hiperglicêmicas agudas (cetoacidose diabética e síndrome hiperosmolar não cetótica) e história de reação adversa à sulfonilureia e/ou ao composto similar.

Glinidas

As glinidas pertencem a uma família de medicamentos secretagogos de insulina não sulfonilureias. São fármacos desse grupo a repaglinida, derivada do ácido benzoico, e a nateglinida, derivada do aminoácido D-fenilalanina. Apesar de pertencerem ao mesmo grupo farmacológico, a repaglinida e a nateglinida possuem características farmacológicas diferentes[41].

A repaglinida tem início de ação após 10 minutos e ação dura entre 3 e 5 horas. Ela tem metabolização hepática e excreção predominantemente por via fecal (90%). A nateglinida tem início de ação após 4 minutos e a duração de ação é de 2 horas em média. Sua excreção ocorre quase totalmente por via renal.

O mecanismo de ação das glinidas é semelhante ao das sulfonilureias. Elas aumentam a secreção insulínica pelas células-beta do pâncreas, atuando nos canais de potássio ATP-dependentes, porém em sítios de ligação diferentes daqueles das sulfonilureias.

As glinidas restauram a fase rápida de secreção de insulina, reduzindo a glicemia pós-prandial. As glinidas são rapidamente absorvidas (concentrações máximas atingidas em aproximadamente 1 hora) e rapidamente eliminadas (meia-vida inferior a 1 hora). São essas características que as fazem ter uma ação maior sobre a glicemia pós-prandial do que sobre a glicemia de jejum.

A repaglinida (que pode ser encontrada em comprimidos de 0,5, 1 e 2 mg) deve ser usada em doses de 0,5 a 2 mg, antes das refeições, e ajustada conforme os níveis de glicose e o conteúdo da refeição. A dose máxima recomendada da droga é de 16 mg/dia. A nateglinida não necessita de ajuste da dose, pois a posologia (120 mg antes de cada refeição) é sempre a mesma,.

É importante ressaltar que o paciente deve estar orientado a não usar o medicamento se não se alimentar, pois a administração pode, nesses casos, levar à hipoglicemia.

Indicações

As glinidas possuem as mesmas indicações das sulfonilureias (pacientes com DM2, deficientes da secreção de insulina, mas com células-beta suficientemente funcionantes), com a vantagem de proporcionar um melhor controle pós-prandial da glicemia. As glinidas também podem ser usadas em pacientes com disfunção renal leve e moderada e causam menor ganho ponderal e menor risco de hipoglicemias graves, quando comparadas às sulfonilureias.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentes são a hipoglicemia e o ganho de peso. Sintomas como cefaleia, diarreia e artralgias são raros.

Contraindicações

O uso das glinidas está contraindicado em pacientes com DM1, gravidez, amamentação, grandes cirurgias (pré, intra e pós-operatório), presença de infecções ou trauma, história de eventos adversos com o uso de sulfonilureias (incluindo as glitinidas), situações que predisponham à ocorrência de hipoglicemias graves (insuficiência renal e/ou hepática grave), além de complicações hiperglicêmicas agudas (cetoacidose diabética e estados hiperosmolares).

Medicamentos sensibilizadores da ação da insulina

Biguanidas

A única biguanida disponível no mercado brasileiro é a metformina. O outro representante do grupo, a fenformina, não é mais utilizada por predispor à acidose lática.

A metformina reduz a glicemia por meio do aumento da sensibilidade periférica à insulina, inibição da gliconeogênese hepática, retardo na absorção intestinal da glicose e aumento dos níveis endógenos de GLP-1.

O principal mecanismo de ação da metformina é a inibição da produção hepática de glicose, sendo a via preponderante a gliconeogênese. No adipócito, a metformina inibe a lipólise e a disponibilidade de AGL. No nível celular, foi demonstrado que a metformina aumenta a atividade da tirosinoquinase do receptor da insulina, estimulando a translocação do GLUT4 e a atividade da glicogênio-sintetase[42].

A metformina é absorvida principalmente no intestino delgado, meia-vida é ao redor de 2 a 5 horas e concentração sérica máxima é atingida após 1,5 a 2 horas. Não sofre metabolização hepática, sendo excretada pelos rins por meio da filtração glomerular e daexcreção tubular, sem sofrer alterações. Pode ser encontrada em comprimidos de 500 mg, 850 mg e 1 g e, para evitar os efeitos adversos gastrointestinais e retardar a absorção da droga, deve ser administrada junto ou imediatamente após a alimentação. A dose inicial é de 500 mg após o jantar, sendo aumentada para 850 mg, ou duas tomadas ao dia (geralmente após o café da manhã e o jantar) de 500 mg após uma semana. Após isso, o reajuste das doses deve ser gradual, de preferência a cada 10 a 15 dias, evitando, assim, que ocorram os efeitos adversos e até que se tenha um bom controle glicêmico, ou a dose máxima seja atingida (2,5 g/dia). No mercado brasileiro, está disponível também a metformina de liberação prolongada (500 mg, 750 mg ou 1 g), indicada em uma única tomada diária, juntamente com a refeição noturna, melhorando significativamente a incidência de efeitos adversos gastrointestinais.

Indicações

A metformina está indicada em associação ao plano alimentar para o tratamento do DM2 (isoladamente ou associada a outros hipoglicemiantes orais e/ou insulina), eventualmente para a intolerância à glicose, DM2 em crianças e adolescentes e síndrome dos ovários policísti-

cos. Estas últimas indicações estão frequentemente associadas à síndrome metabólica. Trabalhos têm demonstrado seu efeito benéfico para o sistema cardiovascular[43].

Atualmente, como recomendação por praticamente todas as sociedades médicas, a metformina é considerada a droga de primeira escolha no tratamento dos portadores de DM2 recém-diagnosticados, sendo indicada a utilização já ao diagnóstico, em associação com modificações do estilo de vida.

Efeitos adversos

Entre os efeitos adversos, a hipoglicemia é rara e está associada geralmente ao uso concomitante de sulfonilureia ou insulina, ou nos pacientes que fazem uso excessivo de álcool. Podem ocorrer sintomas gastrointestinais em cerca de 20% dos pacientes (como náuseas, diarreia, dor abdominal, dispepsia). Os sintomas geralmente são transitórios, e são raros os casos (< 5%) que exigem o abandono do tratamento por conta desses sintomas.

O efeito adverso mais temido, principalmente pela elevada taxa de morbimortalidade, é a acidose lática. Ela ocorre raramente (3 a 5 casos/100.000 pacientes/ano de tratamento), e geralmente está associada a alguma disfunção renal, insuficiência cardíaca congestiva e hipóxia, levando ao acúmulo da droga. Também pode ser observada, em alguns casos, menor absorção de vitamina B12, pelas alterações causadas na membrana do íleo distal.

Contraindicações

O uso da metformina está contraindicado nos portadores de doenças hepáticas crônicas (transaminases maiores do que 3 vezes o limite superior do método), doença pulmonar obstrutiva crônica descompensada, fase aguda do infarto do miocárdio, alcoolismo, descompensação cetoacidótica, estados hiperosmolares e em crianças com menos de 10 anos de idade. Sua principal contraindicação é insuficiência renal: recomenda-se que a dose seja corrigida de acordo com a taxa de filtração glomerular, devendo ser utilizada metade da dose se o *clearance* de creatinina estiver entre 40 e 60 mL/min, e suspensa se for menor que 40 mL/min.

Nos casos de cirurgia, exames radiológicos com contraste e admissão hospitalar por doença grave, a droga pode ser suspensa no dia ou na véspera do procedimento, devendo reiniciar o uso após 48 horas. No caso de doença grave, a droga deve ser retirada imediatamente.

Tiazolidinedionas (glitazonas)

As tiazolidinedionas (também chamadas glitazonas) atuam como agonistas do receptor nuclear PPAR-gama (*peroxisome proliferator activated receptor gama*)[44].

O PPAR-gama é um fator de transcrição intranuclear que modula a transcrição de genes relacionados ao metabolismo energético e lipídico, levando ao aumento do transporte de glicose (GLUT4), lipoproteína lípase e da adiponectina, e reduzem a expressão da leptina e também do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).

A pioglitazona é a droga disponível no mercado na forma de comprimidos de 15 mg, 30 mg e 45 mg Deve ser iniciada na dose de 15 a 30 mg/dia em uma única tomada e aumentada posteriormente, se necessário, até a dose máxima de 45 mg/dia.

A meia-vida sérica da pioglitazona encontra-se entre 3 e 7 horas. Tem excreção predominantemente fecal e hepática. A deterioração da função renal parece não afetar os seus parâmetros farmacocinéticos, podendo ser utilizada por pacientes com insuficiência renal, sem ajuste de dose. Neste caso, o cuidado a ser tomado é quanto ao risco de edema. Não deve ser utilizada por pacientes com doença hepática ativa ou quando as concentrações séricas de transaminases ultrapassarem 2,5 vezes os limites de normalidade.

Indicações

As glitazonas se mostram eficientes no tratamento dos pacientes diabéticos obesos ou não obesos. O efeito no tratamento da hiperglicemia pode ser manifestado somente após 3 a 4 semanas de tratamento, em razão do mecanismo intranuclear de ação da droga.

Efeitos adversos

Os efeitos mais comuns são: edema periférico de membros inferiores (3 a 5% dos pacientes e mais comumente em associação com a insulina), anemia discreta secundária à hemodiluição (redução de até 1 g/dL na hemoglobina e 3,3% no hematócrito) e principalmente ganho ponderal (aproximadamente 2 a 3 kg). Há evidências de que esse ganho de peso seja acompanhado de redistribuição benéfica da gordura corpórea, com diminuição da gordura visceral e aumento da gordura subcutânea periférica. Insuficiência cardíaca congestiva[45], fraturas de membros superiores e inferiores[46] e carcinoma de bexiga[47] também foram descritos.

Contraindicações

O uso das glitazonas é contraindicado para pacientes com hepatopatias ou com elevação de 2 a 3 vezes dos níveis de transaminases séricas, etilistas, portadores de DM1 e gestantes.

Algumas precauções devem ser rigorosamente observadas com a utilização das glitazonas em pacientes cardiopatas. Elas não devem ser utilizadas por portadores de insuficiência cardíaca congestiva classes funcionais III e IV, e a dose inicial deve ser baixa em pacientes que apresentem classes funcionais I e II, e também naqueles que fazem uso prévio de insulina.

Medicações que reduzem a velocidade de absorção da glicose no intestino

Inibidores da alfaglicosidase

A acarbose é o único representante dessa classe medicamentosa comercializado em nosso meio.

Seu mecanismo de ação se baseia em inibir, por competição, a ação das alfaglicosidases (que se localizam na

borda em escova dos enterócitos do intestino delgado e são responsáveis pela hidrólise dos oligossacarídeos, dissacarídeos e trissacarídeos). Inibe também a alfa-amilase pancreática, retarda a absorção e a digestão dos carboidratos complexos pelo intestino delgado, diminuindo, dessa forma, a entrada de glicose no sangue. Esse efeito faz dessa droga um redutor glicêmico pós-prandial.

Além disso, existem efeitos secundários dessa droga que ajudam no controle glicêmico pós-prandial, como o estímulo de incretinas gastrointestinais (como o GLP-1), aumentando a saciedade e a liberação de insulina e inibindo a motilidade e a secreção gástrica.

Estudos demostraram que o uso continuado da acarbose está relacionado à melhora da resistência à insulina e da intolerância à glicose (estudo STOP-NIDDM), acompanhadas de redução de concentrações plasmáticas de triglicérides e da pressão sistólica em casos de hipertensão arterial sistêmica[48].

A administração da acarbose deve ser iniciada com meio comprimido de 50 mg, juntamente com a primeira porção de alimento das principais refeições, e aumentada a dose para o dobro após 2 a 4 semanas. A dose máxima aconselhada é de 50 mg 3 vezes/dia para pacientes com menos de 60 kg, e 100 mg 3 vezes/dia para pacientes com mais de 60 kg. Ela pode ser encontrada em comprimidos de 50 e 100 mg.

Indicações

O uso de acarbose é reservado principalmente para pacientes com hiperglicemia pós-prandial.

Efeitos adversos

Entre os efeitos adversos causados pelo uso de inibidores da alfaglicosidase, os principais e que acabam sendo um fator limitante do uso pelos pacientes são os sintomas gastrointestinais (dor abdominal, diarreia e, sobretudo, flatulência). A principal causa decorre da passagem dos carboidratos não digeridos para o cólon, onde as bactérias locais acabam utilizando-os para seu metabolismo, causando a produção de gás metano. Já foram descritos casos de íleo paralítico pelo uso da droga.

O uso de acarbose não altera o peso corpóreo nem causa hipoglicemia. No caso de ocorrer hipoglicemia pelo uso concomitante com outras drogas, não se deve usar sacarose no tratamento (já que a acarbose altera a sua absorção), mas sim a glicose, cuja absorção não é alterada com o uso deste fármaco.

Contraindicações

As principais contraindicações são transtornos crônicos de absorção e digestão intestinal, doença inflamatória intestinal, ulceração de cólon, obstrução intestinal parcial e/ou predisposição à obstrução intestinal, gravidez, lactação e insuficiência hepática ou renal (creatinina sérica > 2 mg/dL).

Drogas que aumentam a secreção de insulina de forma dependente de glicose e promovem supressão do glucagon

Na década de 1970, vários hormônios intestinais foram identificados, e particularmente o GLP-1 foi reconhecido como um importante contribuinte do mecanismo de regulação da glicemia. Dessa forma, passou-se a compreender melhor esse mecanismo como uma inter-relação entre os hormônios intestinais (incretinas) e os hormônios pancreáticos (glucagon e insulina).

As concentrações plasmáticas de GLP-1 são baixas no jejum e se elevam após a ingestão de uma refeição mista (gorduras e carboidratos). Sua produção e secreção ocorrem principalmente nas células L intestinais (íleo terminal e cólon) e, após a liberação na corrente sanguínea, é rapidamente inativado pela enzima DPP4. Pacientes portadores de DM2 apresentam diminuição dos níveis de GLP-1 no estado pós-prandial, levando à alteração no mecanismo fisiológico de secreção de insulina e supressão de glucagon, necessários para a manutenção da euglicemia[47].

Agonistas do receptor do GLP-1

A partir do conhecimento dos efeitos do GLP1 e do conhecimento da sua atuação na fisiopatologia do DM, foi possível obter análogos que funcionam como agonistas de seus receptores[49]. Os compostos existentes em nosso meio são exenatida, liraglutida e lixisenatida.

Exenatida é uma formulação sintética de exendina 4, um peptídio identificado no veneno do monstro de Gila (*Heloderma suspectum*), que tem 53% de identidade de sequência com GLP-1 humana, mas é consideravelmente mais resistente à degradação do inibidor de DPP-4. Embora a meia-vida do GLP-1 seja de menos de 2 minutos, a exenatida tem uma meia-vida de 2 a 4 horas. Pode ser administrada 2 vezes/dia. A dose preconizada é de 10 a 20 mg diários em duas tomadas.

Liraglutida é um agonista do receptor de GLP-1 no qual modificações químicas que promovem a ligação da albumina conferem resistência ao DPP-4. Tem meia-vida de 11 a 13 horas e pode ser administrado 1 vez/dia. A dose preconizada varia de 0,6 a 1,8 mg/dia.

Lixisenatixa é um peptídio derivado da exendina 4, agonista seletivo do receptor de GLP1, com meia-vida de 1,5 a 4,5 horas, e deve ser administrado 1 vez/dia na dose de 10 a 20 mcg.

Os benefícios demonstrados dos agonistas do receptor do GLP-1 levaram ao desenvolvimento de outras drogas da nova linhagem: albiglutida, taspoglutida, entre outros. As principais diferenças entre esses agentes e o GLP-1 nativo são modificações moleculares que melhoram os perfis farmacocinéticos e permitem administração menos frequente.

Indicações

Os agonistas do receptor de GLP-1 têm indicação como monoterapia ou em combinação com outros agen-

tes em portadores de DM2, principalmente nos obesos mais graves.

Efeitos adversos

Os mais comumente descritos são gastrointestinais (náuseas, vômitos). Episódios de pancreatite aguda foram descritos. Mais comumente, ocorre elevação discreta de enzimas pancreáticas, porém sem quadro clínico compatível.

Inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4) (gliptinas)

Agem inibindo a enzima DPP-4, responsável pela inativação das incretinas – hormônios gastrointestinais com efeitos amplos na homeostase da glicose. A inibição desta enzima aumenta a meia-vida das incretinas GLP-1 e GIP, ampliando os efeitos. Os resultados finais da maior duração da ação das incretinas são: aumento na secreção e ação da insulina, redução da secreção do glucagon e da produção hepática de glicose, retardo no esvaziamento gástrico, redução do apetite e efeitos cronotrópicos na musculatura cardíaca. Vários estudos clínicos demonstraram a eficácia e a segurança das gliptinas em idosos ou portadores de insuficiência renal.

Atualmente, estão disponíveis no mercado brasileiro as substâncias vildagliptina (comprimidos de 50 mg), sitagliptina (comprimidos de 25, 50 e 100 mg), linagliptina (comprimidos de 5 mg) e saxagliptina (comprimidos de 2,5 e 5 mg). A dose preconizada da vildagliptina é 50 a 100 mg em 1 a 2 tomadas. A dose de sitagliptina é de 50 a 100 mg em 1 tomada. Ambas devem ser reduzidas em caso de insuficiência renal. A sitagliptina é eliminada principalmente por excreção renal (79%) e envolve secreção tubular ativa. A excreção da vildagliptina ocorre principalmente pela da urina (85%), sendo os demais 15% excretados nas fezes. Em relação à sitagliptina, é necessário corrigir a dose em pacientes com insuficiência renal crônica. A dose deve ser reduzida à metade (50 mg/dia) em pacientes com depuração de creatinina menor do que 50 mL/min e para 25 mg/dia naqueles com depuração de creatinina menor do que 30 mL/min. A dose diária de saxagliptina é de 2,5 a 5 mg. A linagliptina pode ser usada sem limitações em pacientes com insuficiência renal e a dose diária preconizada é de 5 mg.

Indicações

Os inibidores da DPP-4 são indicados para o tratamento do DM2 em monoterapia ou em combinação com outros agentes.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentes observados nos ensaios clínicos foram infecções de vias aéreas superiores, náuseas e cefaleia.

Contraindicações

O uso dos inibidores da DPP-4 está contraindicado em pacientes com DM1, gravidez, amamentação, além de complicações hiperglicêmicas agudas (cetoacidose diabética e estados hiperosmolares). Uma questão importante é a possível associação de agonistas do receptor de GLP1 e inibidores da DPP-4 com pancreatite crônica e também com neoplasia de pâncreas. Um estudo mostrou que diabéticos têm maior risco de pancreatite aguda independentemente do tipo de tratamento, mas ainda assim não se recomenda o uso dessa classe em pessoas com risco dessa doença[50].

A associação com neoplasia de pâncreas foi aventada por estudo que mostrou que pâncreas de doadores humanos em uso de sitapliptina (7 pacientes) e exenatida (1 paciente) tinham aumento de 40% da massa pancreática, proliferação exócrina, displasia, microadenomas com expressão de glucagon e tumor neuroendócrino (1 caso). No entanto, uma relação causal não pôde ser estabelecida entre esses achados e esta classe de drogas, mesmo porque os pacientes que mostraram essas anormalidades tinham idade mais avançada. Ainda é preciso que estudos futuros avaliem a relação do uso dessas drogas com a incidência de neoplasia de pâncreas no longo prazo[51].

Drogas que aumentam a excreção urinária de glicose

Inibidores do SGLT-2

O conhecimento recente a respeito da importância dos rins na homeostase de glicose levou à síntese de medicamentos que aumentem a excreção urinária de glicose, os quais representam a mais nova aquisição para o tratamento do diabete[52]. São drogas que inibem a ação dos cotransportadores de glicose e sódio (SGLT2), responsáveis pela reabsorção da glicose filtrada no néfron proximal, aumentando a excreção urinária de glicose até 80 g/dia[53,54]. Perda de peso e discreta redução da pressão arterial também são efeitos observados[52]. Estão disponíveis no mercado a dapaglifozina em comprimidos de 10 mg (dose diária 10 mg), canaglifozina em comprimidos de 100 e 300 mg (dose diária de 100 a 300 mg) e a empaglifozina em comprimidos de 10 e 25 mg (dose diária de 10 a 25 mg).

Indicação

Em monoterapia ou terapia combinada.

Efeitos adversos

Infecções genitais (11% em mulheres, 4% em homens em comparação com placebo)[55], infecções urinárias[56] e desidratação.

Contraindicações

Pacientes com tendência a infecções urinárias de repetição. Cautela na utilização em idosos e portadores de insuficiência renal.

Estratégias para implementação do tratamento medicamentoso

O objetivo do tratamento medicamentoso é atingir o alvo glicêmico estabelecido para cada paciente baseado no risco, benefício e recursos disponíveis, dentro da melhor evidência científica.

A metformina permanece sendo a droga de primeira escolha para início do tratamento, logo no diagnóstico do DM2[57], beneficiando a maior parte dos pacientes. Entretanto, existem situações em que outras opções precisam ser utilizadas. Alguns pacientes têm efeitos colaterais importantes, a maioria relacionados ao sistema digestivo. Nesta situação, outra opção deve ser utilizada. Peso, idade do paciente, comorbidades associadas e até o custo devem ser considerados. Uma situação em que pode ser preciso outra opção é quando o grau de descompensação ao diagnóstico é tão intenso que a única possibilidade de tratamento é a administração de insulina em 1, 2 ou múltiplas doses.

Uma vez iniciado o tratamento, estabelece-se um prazo para se avaliar a evolução em relação às metas estabelecidas. Conforme a necessidade, prescreve-se um segundo agente, conforme as características do paciente. Havendo tolerabilidade, aguarda-se mais um período para reavaliação; não se atingindo o alvo, alguns estudos[58-60] indicam a possibilidade da adição de uma terceira droga. A Tabela 1 mostra as vantagens e desvantagens de cada uma das drogas no processo de prescrição e associação.

Em qualquer momento do tratamento, a adição da insulina pode ser necessária.

Uso da insulina no diabetes tipo 2

A insulinização do paciente portador do DM2 pode ser necessária em qualquer momento do tratamento: ao diagnóstico, se o paciente estiver gravemente descompensado, em situações agudas e quando, apesar do uso de vários outros agentes, o paciente deixa de responder à terapêutica anti-hiperglicemiante. A insulinização pode ser temporária, em uma situação aguda ou quando houver um fenômeno de glicotoxicidade para as células-beta, ou definitiva, quando a reserva insulínica se encontrar definitivamente comprometida[61].

Em condições normais, opta-se inicialmente por uma dose de insulina basal, mantendo-se a medicação prévia. Não havendo controle com esta única dose, verificou-se recentemente[62] que a adição de um agonista do receptor de GLP-1 pode ser útil, uma vez que, além de estimular a produção de insulina e bloquear a secreção de glucagon, contrabalança a possibilidade de ganho de peso gerada pela insulina. Outra possibilidade aventada[63] para evitar a intensificação do esquema de insulinização é o uso de drogas inibidoras de SGLT2, que independem da reserva insulínica.

Se todas as possibilidades anteriores não forem suficientes, pode-se optar por um esquema denominado basal *plus*, em que se introduz uma dose de insulina ultrarrápida antes da principal refeição. Uma alternativa é o uso de duas doses das chamadas insulinas pré-mistura, em que se combinam, na mesma injeção, insulina basal e insulina rápida ou ultrarrápida[64].

Finalmente, em caso de falência de todos os esquemas, opta-se pelo esquema basal-bolo, utilizado no tratamento do DM1, em que se administra insulina basal e insulina ultrarrápida pré-prandial para corrigir a glicemia e metabolizar os carboidratos ingeridos.

Referências bibliográficas

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1(October 2013):S14-80.
2. Weinert LS, Silveiro SP, Oppermann ML, Salazar CC, Simionato BM, Siebeneichler A et al. Gestational diabetes management: a multidisciplinary treatment algorithm]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011;55(7):435-45.
3. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X et al. Diabetes Prevention Program Research Group Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4774.
4. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R et al. American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care. 2007;30(3):753-9.
5. IDF Diabetes Atlas 6. edition. Disponível em: www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf.
6. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
7. Molina PE. Fisiologia endócrina. 2.ed. McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007. p.157-79.
8. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic b cell failure. J Clinical Investigation. 2006;116:1756-60.
9. Prentki M, Nolan CJ. Islet b cell failure in type 2 diabetes. J Clin Invest. 2006;116:1802-12.
10. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013; 36(Suppl 2):S127-S138.
11. Ferrannini E, Mari A. -Cell function in type 2 diabetes. Metabolism. 2014;63(10):1217-27.
12. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. Nature. 2006;444:847-53.
13. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006;111:840-6.
14. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia. 2010;53(7):1270-87.
15. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2052-9.
16. Wajchenberg BL. cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. Endocrine Reviews. 2007;28:187-218.
17. Talchai C, Lin HV, Kitamura T, Accili D. Genetic and biochemical pathways of beta-cell failure in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2009;11 Suppl 4:38-45.
18. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2014;383(9922).
19. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes. 2003;52(1):102-10.
20. Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. Physiol Rev. 2011;91(3):795-826.
21. Unger RH,, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. J Clin Invest. 2012;122(1):4-12.
22. Godoy-Matos AF. The role of glucagon on type 2 diabetes at a glance. Diabetol Metab Syndr. 2014;6(1): 91.
23. -Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. Diabetes. 2013;62(10):3316-23.
24. Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2011;32:515-31.
25. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet. 2006;368:1673.
26. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT et al DM10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009;374(9702):1677.
27. Diabetes Prevention Program Research Group. A1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the Diabetes Prevention Program: a randomized clinical trial. Diabetes Care. 2015;38(1):51.
28. Albert KGMM, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. Diabetic Medicine. 2007;24:451-63.
29. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86.
30. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. Lancet. 1998;358:837-53.

31. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321:405-12.
32. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003;348:383-93.
33. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577-89.
34. Pozzilli P, Strollo R, Bonora E. One size does not fit all glycemic targets for type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2014;5(2):134-41.
35. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015.
36. American Diabetes Association. Glycemic targets. Diabetes Care. 2015;38:S33-S40.
37. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. .Diabetes Care. 2015;38:S49-S57.
38. De Angelis K, Alonso DO, Ramires PR, Melo K, Irigoyen MC, Silva MER. Diabetes e exercício físico. In: Cardiologia do exercício. Do atleta ao cardiopata. 3. ed. Barueri: Manole, 2010. p.470-516.
39. Cunha MR, Silva MER, Machado HA, Fukui RT, Correa MRS, Santos RF et al. The effects of metformin and glibenclamide on glucose metabolism, counter-regulatory hormones and cardiovascular responses in women with type 2 diabetes during exercise of moderate intensitiy. Diabetic Medicine. In press.
40. Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. Curr Pharm Des. 2005;11(21):2699-716.
41. Pratley RE, Foley JE, Dunning BE. Rapid acting insulinotropic agents: restoration of early insulin secretion as a physiologic approach to improve glucose control. Curr Pharm Des. 2001;7(14):1375-97.
42. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med. 1996;334(9):574-9.
43. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011;13(3):221-8.
44. Ki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med. 2004;351(11):1106-1.
45. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279-89.
46. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, Morris AD, Wild SH, Lindsay RSet al. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. Diabetologia. 2012;55(11):2929-37.
47. Wei L, MacDonald TM, Mackenzie IS. Pioglitazone and bladder cancer: a propensity score matched cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(1):254-9.
48. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA. 2003;290(4):486-94.
49. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368(9548):1696-705.
50. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. Diabetes Care. 2010;33(11):2349.
51. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes. 2013;62(7):2595-604.
52. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013;159(4):262-74.
53. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. Kidney Int. 2009;75(12):1272-7.
54. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(8):495-502.
55. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. Curr Med Res Opin. 2014;30(6):1109-19.
56. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. J Diabetes Complications. 2013;27(5):479-84.
57. American Diabetes Association. Standards of Medical Care 2015. Approach to glycemic treatment. Diabetes Care. 2015;38(Suppl 1) S41-S48.
58. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P et al. LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). Diabetes Care. 2009;32(7):1224-30.
59. Roberts VL, Stewart J, Issa M, Lake B, Melis R. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther. 2005;27(10):1535-47.
60. Bell DS, Dharmalingam M, Kumar S, Sawakhande RB. Triple oral fixed-dose diabetes polypill versus insulin plus metformin efficacy demonstration study in the treatment of advanced type 2 diabetes (TrIED study-II). Diabetes Obes Metab. 2011;13(9):800-5.
61. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S et al. 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2007;357(17):1716-30.
62. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. Diabetes Obes Metab. 2014;16(9):827-32.
63. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ et al. EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014;37(7):1815-23.
64. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. Endocr Pract. 2011;17(3):395-403.

24

Diabete Melito Tipo 1

Maria Elizabeth Rossi da Silva

SUMÁRIO

Introdução

Diabete tipo 1 (previamente denominado diabete dependente de insulina) corresponde a 5 a 10% dos casos de diabete[1]. Compreende:

1) Diabete tipo 1 autoimune (tipo 1A). Resulta da destruição autoimune das células beta das ilhotas pancreáticas (de Langerhans). O grau de destruição celular é variável. Em crianças e adolescentes, é rápido e intenso, resultando em necessidade precoce e permanente do tratamento com insulina e risco de cetoacidose, e de instalação mais lenta em adultos, que podem reter a função residual das células beta por até alguns anos após o diagnóstico. É uma das doenças crônicas mais comuns e graves da infância e adolescência, respondendo por 90% dos casos de diabete na infância. O diabete melito autoimune, caracterizado pela presença de autoanticorpos contra antígenos pancreáticos, resulta da interação da predisposição genética múltipla com fatores ambientais.

2) Diabete tipo 1 idiopático (tipo 1B). Tem etiologia desconhecida e ausência de autoimunidade. Incide geralmente em pacientes de origem africana ou asiática que, embora possam apresentar alguns episódios de cetoacidose, exibem graus variados de deficiência insulínica entre estes episódios, muitas vezes dispensando o tratamento com insulina.

Epidemiologia do diabete tipo 1 autoimune

A prevalência do diabete melito tipo 1 (DM1) na população geral é inferior a 1%. Predomina na raça branca e sua incidência anual está aumentando em 3,2% nos jovens[2-5]. As maiores taxas de incidência mundial (acima de 35/100.000/ano) ocorrem na Finlândia e Sardenha (Itália), seguidas por populações caucasianas na Europa e América do Norte, de incidência moderada. Os países asiáticos e a maioria dos países da América do Sul apresentam as menores taxas mundiais (inferiores a 5/100.000/ano). No Brasil, a incidência é de 8/100.000/ano[4]. A idade de diagnóstico predomina entre 8 e 13 anos, porém o diagnóstico pode ocorrer fora desta faixa etária, inclusive em idosos. O diabete melito tipo 1A (DM1A) incide igualmente nos sexos feminino e masculino. A agregação familiar é rara, sendo o risco para diabete de 1,3% nos pais, 4,2% em irmãos e 1,9% nos filhos dos diabéticos e de 50% entre gêmeos monozigóticos. A transmissão paterna para os filhos parece ser maior que a materna[5]. Em 609 pacientes atendidos em São Paulo (HFMUSP), observou-se idade de diagnóstico entre 8 e 15 anos (11,6±7,9 anos) e predomínio da raça branca: 81,4%[2,6]. A agregação familiar foi 3,7% em 546 familiares de 1º grau analisados[7].

Etiologia e fisiopatologia

O DM1A (autoimune) decorre de fatores genéticos, ambientais, imunológicos e sinérgicos. A fase subclínica da doença caracteriza-se pela invasão linfocitária específica das células beta das ilhotas pancreáticas, causando insulite linfocitária autoimune e produção de autoanticorpos contra várias proteínas das ilhotas. Este processo acarreta destruição gradual e progressiva das células beta das ilhotas pancreáticas e posterior falência da secreção de insulina, determinando a dependência permanente de insulina exógena para a homeostase glicêmica[2,3,5,8].

O conhecimento da história natural do DM1 advém de importantes estudos, como DAYSY (EUA), DPT-1 (EUA), BABYDIAB (Alemanha), DIPP (Finlândia), TEDDY (EUA) e PANDA (EUA), que evidenciaram vários fatores atuantes na etiologia do DM1A, conforme descrito a seguir[5,8].

Susceptibilidade genética

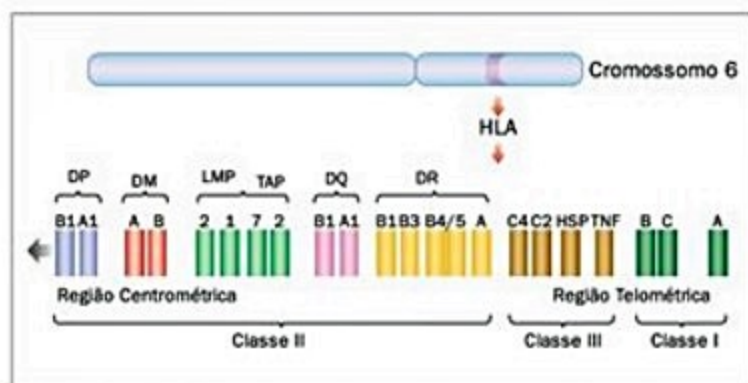
Múltiplos genes contribuem para o DM1, havendo mais de 40 *loci* de predisposição.

Sistema HLA (lócus IDDM1)

A região do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), no complexo principal de histocompatibilidade (MHC), situada no braço curto do cromossomo 6 (p21.3), constitui o principal lócus de suscetibilidade para DM1, denominado lócus IDDM1 (40 a 50% de risco para DM1). Cerca de 30% da população geral apresenta algum grau de predisposição genética, mas apenas 0,5% evolui para DM1. Moléculas HLA de classe II, especificamente as codificadas pelos alelos HLA-DR3 e HLA-DR4 e, principalmente, pelo lócus HLA-DQ, são as mais associadas ao DM1 autoimune[2,5,8,9] (Figura 1).

As moléculas de classe I e II estão envolvidas com a resposta imune adaptativa, sendo responsáveis pela apresentação de peptídios patogênicos aos linfócitos T. Na região classe II, estão também localizados genes que codificam diversas proteínas citosólicas, associadas ao transporte e ao processamento de antígenos (TAP1 e TAP2).

Entre as regiões classe I e classe II encontra-se a região denominada classe III, que também codifica proteínas importantes na resposta imune: proteína do choque térmico (HSP70) e do complemento (C2 e C4) e o fator de necrose tumoral (TNF)[5].

As moléculas de classe I do sistema HLA, presentes na maioria das células somáticas, estão envolvidas no processamento e na apresentação de antígenos intracelulares. São compostas por duas cadeias polipeptídicas codificadas pelos genes A, B e C do cromossomo 6 (cadeia alfa) e o gene do cromossomo 15 (cadeia beta-2-microglobulina).

As moléculas de classe II do sistema HLA, expressas em células do sistema imunológico como monócitos/macrófagos, células dendríticas, epiteliais tímicas, linfócitos B e linfócitos T ativados, estão envolvidas no processamento e na apresentação de proteínas extracelulares. São compostas de duas cadeias polipeptídicas alfa e beta, codificadas por genes do MHC, que interagem para formar a fenda de ligação peptídica que alberga os peptídios antigênicos processados[2,5] (Figura 2). Tais complexos serão reconhecidos pelos receptores dos linfócitos T (TCR), como próprios ou não próprios, determinando a resposta imunológica a ser desenvolvida.

O mecanismo pelo qual o MHC predispõe ao DM1 não está completamente elucidado, mas possivelmente envolve o processo de deleção inadequada de clones de linfócitos autorreativos no timo. O polimorfismo das moléculas de classe II no sítio de ligação peptídica tem sido a base desta associação, determinando deleções mais ou menos efetivas, conferindo resistência ou suscetibilidade para a doença, respectivamente.

As moléculas HLA de classe II, especificamente as codificadas pelos alelos HLA-DR3 e HLA-DR4 (cujos alelos estão em desequilíbrio de ligação com HLA-B8 e HLA-B15, respectivamente)[4,5], são as mais frequentes no DM1 autoimune, conferindo maior risco para a doença.

No lócus HLA-DR, os alelos -DR*03 ou DR*04 prevalecem nos pacientes diabéticos caucasianos (95% *vs.* 50% dos controles caucasianos). Considerando que 30 a 40% destes pacientes são heterozigotos HLA-DR*03/DR*04 (*vs.* 2-3% dos controles), este genótipo confere o maior risco para a progressão da doença, seguido pela homozigose para -DR*04 e, finalmente, para -DR*03[2,5].

Figura 1. Estrutura do sistema principal de histocompatibilidade humano, identificando os genes HLA de classe I (HLA-A, B e C), de classe II (HLA-DR, DQ e DP) e os de classe III[5].

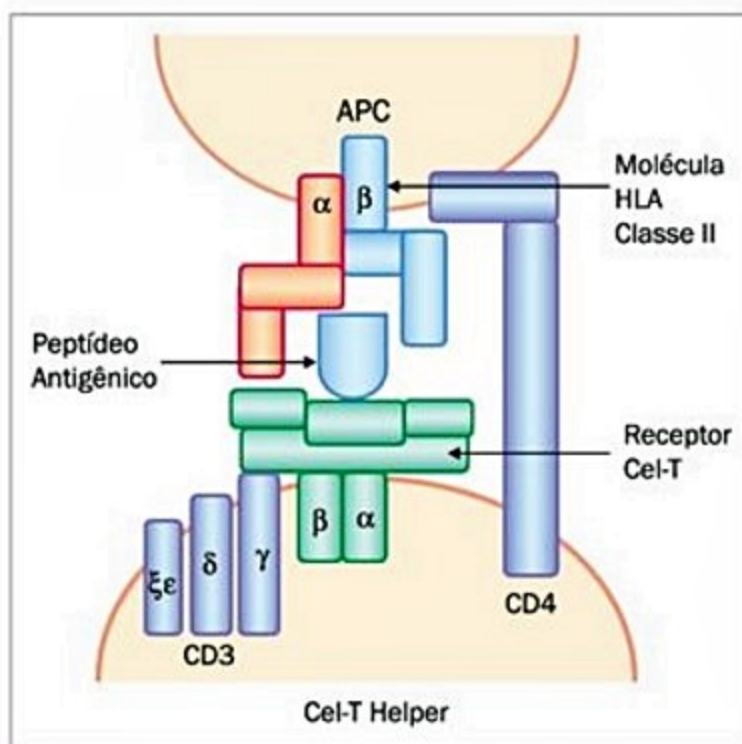



Figura 2. Interação da molécula HLA classe II da célula apresentadora de antígeno (APC) com o peptídeo antigênico e o receptor do linfócito T.

Há diferenças étnicas nesta predisposição genética. Na população japonesa, os alelos -DR*04, -DR*08 e -DR*09 conferem maior suscetibilidade. Já os alelos -DRB1*15 e -DRB1*11 são considerados protetores para diabete na maioria dos grupos étnicos[2,5,9].

Quanto ao lócus HLA-DQ, este codifica um heterodímero altamente polimórfico, constituído de duas cadeias glicoproteicas alfa e beta. O lócus -DQB1 possui mais de 40 alelos atualmente reconhecidos[5]. Em caucasianos, os alelos -DQA1*0301, -DQB1*0302, -DQA1*0501 e -DQB1*0201 estão fortemente associados ao DM1 autoimune e encontram-se em desequilíbrio de ligação com os alelos HLA-DR*04 e DR*03, respectivamente[4], os quais influenciam no risco determinado por aqueles alelos. Estudos relatam que a presença do ácido aspártico na posição 57 da cadeia DQ beta (Asp57+) oferece resistência ao diabete, enquanto a presença de outros aminoácidos nesta posição (Asp57-) está associada à suscetibilidade na maioria das populações, exceto na japonesa, na qual a maioria dos alelos de suscetibilidade são Asp57-, confirmando novamente que a frequência alélica é variável conforme a origem étnica e a localização geográfica[3,5].

Nos pacientes com DM1 do HCFMUSP, verificou-se que os haplótipos determinantes dos maiores riscos relativos (RR) para DM1 são: HLA-DRB1*03/DQB1*0201 (RR: 2,6) e -DRB1*04/DQB1*0302 (RR: 2,9), enquanto os haplótipos -DRB1*11/DQB1*0301, -DRB1*13/DQB1*0602, -DRB*13/DQB1*0603 e -DRB1*15/DQB1*0602 (RR:0,14) conferem proteção[10], à semelhança das populações caucasianas. O alelo HLA-DQB1*0602 confere proteção para a doença na maioria das populações[2,5].

Os alelos HLA classe I estão em desequilíbrio de ligação com alelos DR e DQ, e também interferem na suscetibilidade ao DM1A, como os alelos HLA-B*8, -B*15, -B*39, -B*18, -A*24, A*201, enquanto HLA-B*27, -A*01, -A*11 são protetores. As moléculas classe I interagem com linfócitos T CD8+, que são as principais células que infiltram as ilhotas[5,11].

Estudos recentes têm sinalizado que a influência dos alelos HLA na predisposição ao DM1A parece estar sofrendo mudanças, sobretudo nos mais jovens, possivelmente por interferência ambiental. Na Austrália, a frequência do genótipo HLA-DR3 ou -DR4 reduziu de 79% (1950-1969) para 28% (2000-2005) e aumentou as de HLA de risco intermediário, de 20 para 48%[8].

INS-VNTR (lócus IDDM2)

O segundo maior lócus de suscetibilidade para o DM1, denominado lócus IDDM2, situa-se na região 5' do gene da insulina (INS), no cromossomo 11p15, em região minissatélite não transcrita. Esta região polimórfica (VNTR – números variáveis de repetições consecutivas) é composta de 14 a 15 pares de base de oligonucleotídios que se repetem (sequência consenso: ACAGGGGTGTGGGG) (Figura 3).

Compreende três classes de alelos de acordo com o seu tamanho, determinado pelo número de repetições[2,5,8,12].

Os alelos de classe I (26-63 repetições) conferem suscetibilidade ao DM1 na população caucasiana, o que não foi observado em afrodescendentes e japoneses[13]. A presença dos genótipos I/I varia de 30 a 61% nos controles normais, enquanto na população diabética caucasiana é geralmente superior a 60%, conferindo risco relativo de 1,9 a 3,5[12]. No HCFMUSP, o genótipo INS VNTR I/I prevaleceu nos pacientes diabéticos (60,4%) em relação à população controle (27,2%), conferindo risco relativo para DM1 de 2,2[10]. Os alelos de classe III (140-200 repetições) estão associados à redução de 60 a 70% no risco de desenvolver DM1 autoimune e são considerados protetores[5,12].

Figura 3. Região TH-INS-IGF2 no cromossomo 11p15.5[5].

Os alelos de classe III condicionam, no timo, níveis mais elevados de RNAm da insulina e da proteína pré-pró-insulina, antígeno fundamental na patogênese do DM1. A maior transcrição tímica de insulina, mediada pelos alelos de classe III, favorece a seleção negativa das células T tímicas autorreativas, conferindo melhor tolerância imunológica aos indivíduos portadores destes alelos[2,5].

O polimorfismo do INS-VNTR não determina suscetibilidade para outras doenças autoimunes, diferentemente dos alelos HLA-DRB1-DQB1 e de outros polimorfismos, como: MIC-A (*MHC I-related gene A*), PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22*) e CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) que, além do diabete, estão associados à predisposição à doença tireoidiana autoimune, doença de Addison ou doença celíaca, favorecendo as associações destas patologias com DM1[5,14].

CTLA-4 (lócus IDDM12)

O antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA4), molécula da superfamília das imunoglobulinas, modula e inibe a resposta imunológica. Tais moléculas, expressas na superfície celular de linfócitos T CD4+ e CD8+ ativados, ligam-se às moléculas B7-1 e B7-2 das células apresentadoras do antígeno (APC), reprimindo a ativação dos linfócitos B e T, a proliferação das células T, a produção de citocinas e de imunoglobulinas (Figura 4)[2,5].

Polimorfismos do gene *CTLA4*, localizado no cromossomo 2q33, foram associados a DM1A, como o A49G no exon 1, que altera a sequência de aminoácidos da proteína, gerando uma forma mutada do CTLA4, menos expressa na superfície celular[5]. Em São Paulo, Gamberini et al.[2] não verificaram sua associação com DM1.

O polimorfismo A49G também aumenta a suscetibilidade a outras doenças autoimunes, como hipotireoidismo, doença celíaca, artrite reumatoide, miastenia grave, esclerose múltipla e doença de Addison[2,5].

PTPN22

O gene da *protein tyrosine phosphatase, non receptor 22* (*PTPN22*), no cromossomo 1p13, codifica a proteína tirosina fosfatase, também chamada *lymphoid tyrosine*

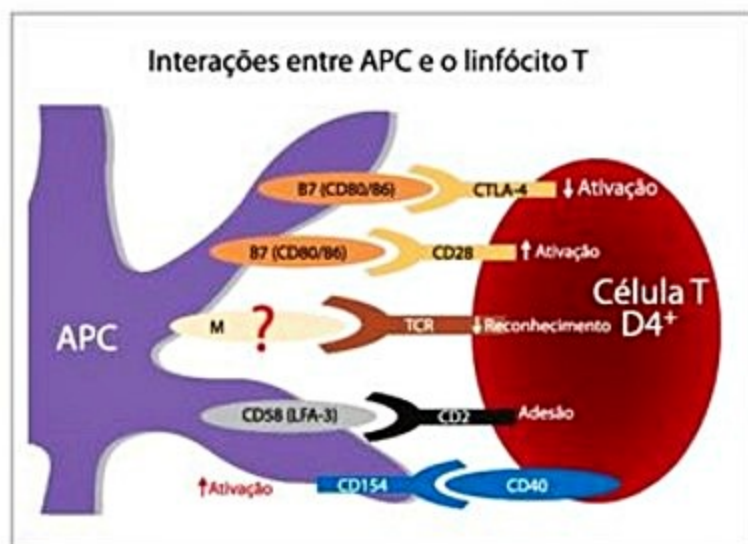



Figura 4. Inibição da ativação do linfócito T CD4+ pelo CTLA-4 APC - célula apresentadora do antígeno[5].

phosphatase (LYP), expressa nos tecidos linfoides. Esta proteína intracelular, ao interagir com a quinase reguladora negativa Csk, forma um complexo que interfere com a ativação de linfócitos T[2,3,5,8].

Na variante C1858T (substituição da arginina por triptofano na posição 620), a ligação à Csk está alterada, o que parece permitir a maior sobrevida de células T autorreativas[15]. Este polimorfismo confere suscetibilidade a DM1A em várias populações e também a outras doenças autoimunes órgão-específicas e sistêmicas, como tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, artrite reumatoide, doença de Crohn e lúpus eritematoso sistêmico.

Mainardi-Novo et al.[6] também confirmaram o polimorfismo C1858T como de predisposição ao DM1A na nossa população. Os genótipos TT e CT, presentes em 17,9% dos indivíduos com DM1 e 9,5% dos controles, foram associados ao aumento do risco de diabete (OR = 2,069) e maior frequência de autoanticorpos anti-GAD65 (antidecarboxilase do ácido glutâmico) e antitireoglobulina, enquanto o genótipo C/C foi protetor (OR = 0,5).

IFIH1 (*interferon induced with helicase C domain 1*): MDA5- gene 5 associado à diferenciação do melanoma

Gene localizado no cromossomo 2q, codifica a helicase citoplasmática que funciona como sensor citoplasmático de infecções virais, principalmente as dos picornavírus (que incluem o enterovírus *Coxsackie* B), e induz a expressão de interferons (INF) tipo 1, que ativam a resposta imunológica inata. Mutações que reduzem a expressão de INF e IFIH1 podem proteger do DM[16].

Outros genes

Os estudos genéticos são dificultados pela heterogeneidade das populações e de grupos étnicos e pelos fatores ambientais, que interferem com a expressão dos genes. Há ainda a influência dos processos de metilação do DNA, com modificação pós-translacional da histona, e regulação pós-transcricional dos genes, desempenhada por pequenos RNAs de 21-25 nucleotídios não codificadores de fita simples, denominados microRNAs (miRNAs ou miRs), atuantes nestes processos biológicos.

Para contornar estas influências, estudos como o *Genome-wide Association Studies*, testando 500.000 SNP no genoma, o *Wellcome Trust Case Control Consortion Genome-Wide Association Scan* e o *Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium (MADGC)* têm avaliado, em múltiplos grupos, regiões cromossômicas implicadas na autoimunidade. Nesses estudos, novas associações genéticas, como receptor da vitamina D e da interleucina-2(IL2RA-cadeia alfa), Il-12, ITPR3 (inositol trifosfato receptor 3), *UBASH3A, KIAA0350, ICAM, RANTES, PTPN2, GLIS3, SH2B3, BACH2, PD-1, KI* e vários fatores de transcrição e citocinas, estão relacionados com a predisposição imunológica[3,5,9].

Em paralelo, é importante lembrar que, diferentemente do DM1A, que é uma doença poligênica, há duas formas monogênicas que são extremamente raras e graves, denominadas:

- IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy,enteropathy, X-linked*).
- Síndrome poliendócrina autoimune tipo 1 (APS-1 ou APECED – *autoimmune polyendocrinopahty-candidiasis-ectodermal dystrophy*).

Caracterizam-se por surgirem nos primeiros dias de vida ou na infância, acompanhadas de várias doenças autoimunes. Entretanto, neste capítulo, será abordado apenas o DM1A poligênico[3,5].

Fatores desencadeantes

Vários agentes etiológicos ambientais (vírus, toxinas e alimentos, pesticidas, metais pesados) têm sido apontados como desencadeadores da autoimunidade.

A maior frequência de diagnóstico no inverno e maior incidência de DM1A nos nascidos na primavera dão suporte para a exposição ambiental[5,3,16-18].

Fatores dietéticos

Estudos epidemiológicos evidenciaram risco 2 vezes maior do desenvolvimento do DM tipo 1 condicionado à supressão do aleitamento materno antes dos 3 a 4 meses de vida e sua substituição pelo leite de vaca. Efeitos deletérios da exposição precoce às proteínas do leite de vaca ou à falta dos mecanismos protetores do leite materno, como imunoglobulinas, hormônios, células do sistema imunológico que auxiliam na maturação do trato gastrointestinal e na preservação da barreira gastrointestinal foram sugeridos. A tolerância oral parece ser anormal nos diabéticos tipo 1. A ativação do sistema imunológico intestinal e a permeabilidade intestinal elevada parecem alterar a tolerância a certos antígenos (insulina bovina, proteínas do leite de vaca, como lactoglobulina e albumina), favorecendo a produção de anticorpos que, por mecanismos vários, inclusive o de mimetismo molecular, se voltam contra os antígenos próprios[5,17-19].

Também têm sido implicados na etiologia do DM tipo 1: a caseína, por sua similaridade com a proteína transportadora de glicose (GLUT-2) na célula da ilhota pancreática; a introdução precoce de cereais/glúten na dieta, antes dos 3 meses de idade; o nitrato, presente nos vegetais e produtos de carne (especialmente salsicha e linguiça); ou deficiência de antioxidantes[2,5,17-19].

Infecções virais

Os vírus parecem desempenhar importante papel no desencadeamento da doença. Vários agentes virais têm homologia funcional ou estrutural com antígenos da célula beta, induzindo autoimunidade por mecanismo de mimetismo molecular. Reações imunológicas cruzadas contra antígenos da célula beta foram sugeridas para as proteínas virais derivadas do citomegalovírus, da rubéola, aminoácidos da proteína P2C do enterovírus e proteína retroviral p73, ocasionando citólise ou ativação *bystander* de células T, resultando em inflamação local, destruição tecidual e liberação de autoantígenos, que ativam as células T autorreativas[5,16].

Alguns vírus se inserem no genoma de células, favorecendo a expressão de suas proteínas na superfície celular, também desencadeando a autoimunidade.

Infecção por rubéola e vírus *Coxsackie* na gravidez aumenta a incidência de diabete nos filhos. Por outro lado, alguns vírus (coriomeningite, gama herpes vírus 68, reovírus tipo 3 Abney) protegem animais da autoimunidade, modulando o sistema imune para a tolerância[16]. Já o papel do vírus do sarampo e do citomegalovírus não está definido[3,5,16].

Estudos recentes têm sugerido que os vírus não desencadeiam a autoimunidade, mas poderiam promover a progressão da doença, particularmente na presença de insulite prévia, agindo como agravantes[17].

Higiene

A maior incidência de DM1A ocorre nos países mais ricos e desenvolvidos, com melhores condições de higiene e reduzida incidência de doenças infecciosas como tuberculose, caxumba, sarampo, hepatite A e enteroviroses. Estudos sugerem que a exposição a vários agentes infecciosos durante as primeiras fases da vida pode proteger de doenças alérgicas e do DM1A. A maior frequência de doenças alérgicas e DM1A nos primogênitos pode ser um reflexo dessas condições[16,17]. Nos camundongos *non-obese diabetic* (NOD), um modelo experimental de DM1A, o diabete ocorre principalmente nos que vivem em ambiente livre de patógenos e é menos incidente naqueles infectados com micobactérias e vírus da coriomeningite linfocítica[19].

Os agentes infecciosos, ao competir com os antígenos próprios pelas células apresentadoras de antígenos (APC), reduzem a inflamação nas ilhotas e aumentam a expressão de células regulatórias e citocinas anti-inflamatórias, protegendo da autoimunidade[19].

Microbiota intestinal

Estudos recentes têm evidenciado que a microbiota intestinal modula a função dos linfócitos T, e a diminuição da diversidade de bactérias intestinais (ou deprivação de patógenos) reflete na propensão à autoimunidade. A falha no desenvolvimento de resposta imunológica robusta na infância, contra microrganismos fecais, vírus ou bactérias, pode predispor indivíduos geneticamente suscetíveis ao DM1A[17,20].

Crianças com diabete melito têm menos *Bacteroides fragilis*, *Firmicutes*, *Lactobacillus* e bactérias que produzem butirato, que estimulam o desenvolvimento de células T regulatórias e a produção de citocinas anti-inflamatórias e anticorpos, auxiliando na homeostase imunológica[17]. Inclusive, os *Lactobacillus* presentes nos probióticos protegem camundongos NOD do diabete[20]. De forma semelhante, parto cesariano e uso de antibióticos na infância mudam a flora intestinal e favorecem obesidade e doença inflamatória intestinal.

Vitamina D

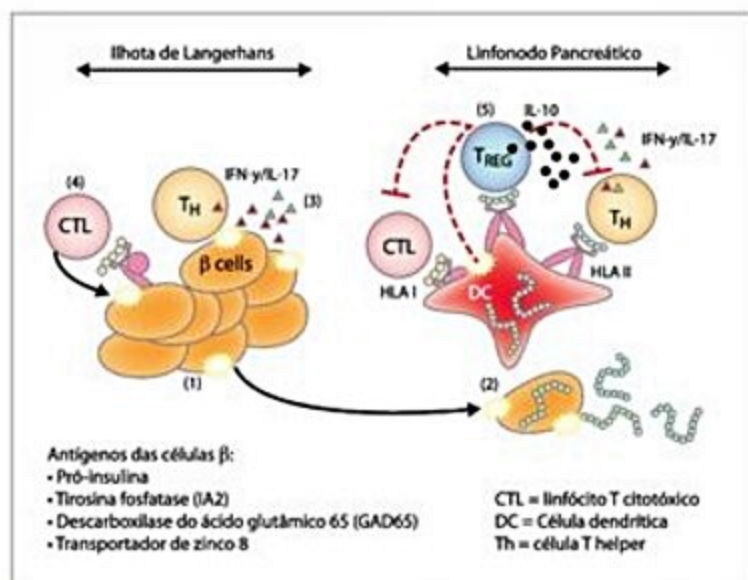
A sazonalidade nos casos de DM1A, com maior incidência da doença nos meses de inverno, a relação inversa entre os níveis da vitamina D e a incidência de DM1A e o aparente efeito protetor da sua suplementação sugerem que a deficiência de vitamina D, pela falta de sua ação imunomoduladora, possa ser fator de risco para o DM1A[5], mas há ainda muita controvérsia.

Efeito acelerador

O sedentarismo e a obesidade, aumentando a demanda da produção de insulina e a exposição de autoantígenos pancreáticos, parecem ter efeito acelerador na crescente incidência da autoimunidade, inclusive nos muito jovens[20].

Autoimunidade ativa

O DM1 decorre do desequilíbrio nos mecanismos de tolerância aos antígenos próprios. As células T-CD4 ativadas (CD4+) agem no processo da insulite, determinando reações inflamatórias e secreção de citoquinas, especialmente interleucina 1 (IL-1), interferon gama (IFN-gama) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), culminando com a morte das células beta (imunidade celular). Também funcionam como células auxiliares ativadoras das células T-CD8 e linfócitos B produtores de anticorpos (imunidade humoral)[5] (Figura 5). Paralelamente à perda da tolerância aos antígenos próprios pelas células T e B, há diminuição da atividade das células T regulatórias (Treg)[2,5].

A insulite autoimune provavelmente tem início precoce, talvez até na fase pré-natal, associada a ciclos repetidos de morte celular durante o remodelamento das células beta, podendo já desencadear o processo de autoagressão[21]. Células dendríticas apresentadoras de antígenos (APC) processam os antígenos das células beta e se dirigem aos linfonodos regionais, onde apresentam estes autoantígenos, acoplados com as moléculas HLA classe I e classe II, aos linfócitos T CD8+ (citotóxico) e CD4+ (*helper*), respectivamente. Os clones patogênicos de linfócitos T (advindos da falha na deleção negativa no timo) são, então, ativados e migram para as ilhotas, agravando

■ **Figura 5.** Modelo de fisiopatologia do diabete autoimune[22].

AC = autoanticorpo; GTT = teste de tolerância à glicose oral (GTT VO) e endovenoso (GTT EV).

■ **Figura 6.** Progressiva perda da massa de células beta na história natural do diabete tipo 1[5].
AC: autoanticorpo.

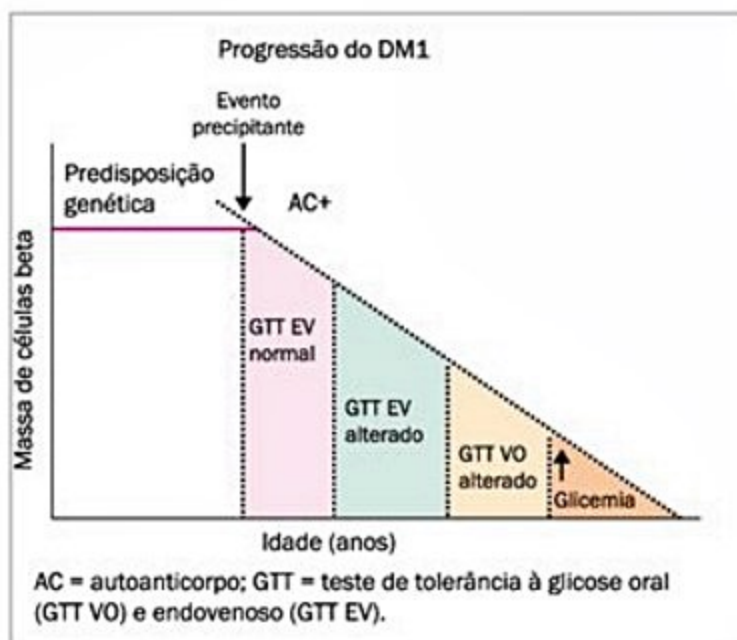
e perpetuando a lesão local[22], estimulando a liberação de autoantígenos, normalmente sequestrados nas células beta, e causando alterações estruturais de proteínas, criando novos autoantígenos[8,16,19] e ampliando o número de autoanticorpos[22] (Figura 5). O processo destrutivo não é linear, cursando com períodos de remissão, com retomada da homeostase entre células efetoras e células regulatórias, e proliferação das células beta pancreáticas[5,8].

O período de autoimunidade ativa, conhecido como pré-diabético, assintomático, precede o diabete e pode ter duração de vários anos, sendo caracterizado pela presença de autoanticorpos contra antígenos das células beta e pela perda progressiva da capacidade secretora de insulina. Ao diagnóstico, restam apenas 10% das células beta e, com o passar do tempo, estas se tornam virtualmente ausentes (Figura 6).

As demais células das ilhotas pancreáticas não são atingidas e continuam produzindo glucagon (células alfa) e somatostatina (células delta). A secreção de glucagon aumenta pela perda do efeito supressor da insulina, enquanto deficiência de insulina pode causar certa atrofia do pâncreas exócrino e redução das enzimas pancreáticas[2,3,5].

O antígeno específico da célula beta, alvo inicial do sistema imune, não está definido, mas os autoanticorpos contra vários componentes das células beta, presentes no soro de pacientes diabéticos recém-diagnosticados e de indivíduos que posteriormente desenvolvem a doença, são importantes marcadores da sua progressão[2,4,7].

Os marcadores humorais mais frequentes da agressão imune são: anticorpo anti-insulina (IAA), anticorpo anti-ilhotas pancreáticas citoplasmático (ICA), antienzima descarboxilase do ácido glutâmico 65 (anti-GAD), antiproteína de membrana com homologia às tirosino-fosfatases (anti-IA2) e antitransportador de zinco 8 (anti-Znt8). A frequência dos autoanticorpos no DM1 encontra-se na Tabela 1.

ICA foi o primeiro autoanticorpo caracterizado por Botazzo et al. em 1974[23], identificado no soro de pacientes com doença poliendócrina autoimune e DM1. É um anticorpo da classe IgG, policlonal. O ICA não é dirigido contra um antígeno específico das células beta, mas a várias estruturas celulares (GAD65, IA2 e outros antígenos)[5,24]. Está presente em cerca de 70 a 80% dos pacientes diabéticos recém-diagnosticados e sua frequência declina após o diagnóstico; apenas 5 a 10% dos pacientes permanecem com ICA positivo após 10 anos de doença.

IAA parece ser o primeiro autoanticorpo a surgir durante a progressão da doença nas crianças, particularmente as do sexo masculino, sendo menos frequente em adultos[2,5,24]. É também positivo no soro de usuários de insulina e, nestes casos, não serve como marcador.

O anticorpo anti-GAD65, dirigido contra a enzima descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), presente nas membranas das vesículas sinápticas, é o anticorpo que

■ **Tabela 1.** Frequência dos autoanticorpos[5,24,25]

Autoanticorpos	Idade		
	0-9 anos	**10-19 anos**	**20-39 anos**
IAA	78%	43%	29%
ICA	86%	84%	60%
Anti-GAD 65	64%	80%	78%
IAA ou ICA	91%	92%	65%
IAA ou ICA ou anti-Gad	91%	98%	85%
		Idade	
	< 15 anos	20-40 anos	> 40 anos
anti-IA2	86%	45%	< 30%

ICA: anticorpo anti-ilhota pancreática; IAA: anticorpo anti-insulina; anti-GAD 65: anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico 65; anti-IA2: anticorpo antitirosina fosfatase.

perdura por mais tempo e o mais frequente no diabete autoimune do adulto (LADA). Sua presença não necessariamente implica progressão rápida para a doença, estando frequentemente associado a outras doenças autoimunes além do diabete[4,24].

O anticorpo anti-IA2 é mais comum entre indivíduos jovens (até 15 anos de idade) e indica processo autoimune agressivo, com rápida progressão para o diabete manifesto[5,24].

O anticorpo contra o transportador de zinco 8 (ZnT8)[25], situado na membrana dos grânulos secretores das células beta pancreáticas, tem duração menor que a dos outros autoanticorpos e seu título diminui exponencialmente desde o início do DM. Nos pacientes avaliados no HCFMUSP, os autoanticorpos anti-ZnT8, anti- IA2 e anti-GAD estavam presentes em 70,4% × 73,4% × 64% dos pacientes, respectivamente, ao diagnóstico. Decorridos 25 anos, em 6,7% × 19,5% × 25,9%, respectivamente.

Os autoanticorpos, em altos títulos ao diagnóstico, tendem a desaparecer, exceto o anti-GAD. Observam-se altos títulos e maior frequência de autoanticorpos (2 a 3 autoanticorpos positivos) nos primeiros 5 anos de duração da doença. Já os títulos de anti-GAD 65 se mantiveram mais constantes com a progressão da doença[10] (Figura 7).

Autoanticorpos são raros na população controle não diabética (frequência de 2 a 5%) e podem predizer aqueles que irão desenvolver a doença, sendo úteis no diagnóstico precoce de DM1A[24]. A presença de 2 ou mais autoanticorpos relaciona-se à menor produção de insulina e evolução para diabete após 5 a 8 anos do início do processo de agressão.

No *Diabetes Prevention Trial-1* (DPT-1)[27], o risco dos familiares de DM1A progredirem para diabete, decorridos 5 anos, foi de 80% e 100% para os portadores de 2 e 3 autoanticorpos, respectivamente.

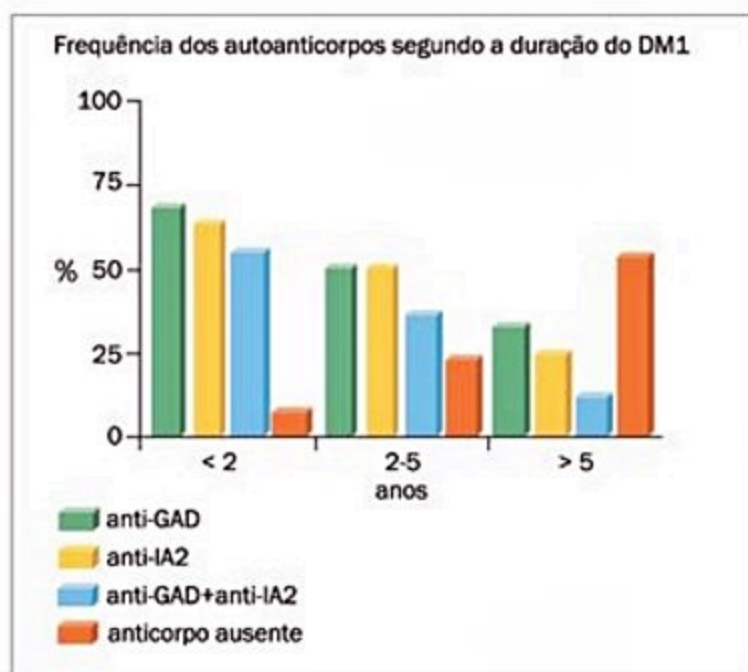



Figura 7. Frequência dos autoanticorpos segundo a duração do diabete[10].

Alves et al.[7], em São Paulo, analisaram 532 familiares de 1º grau de 148 pacientes DM1A, assim distribuídos: 244 irmãos, 233 pais e 55 filhos. Obtiveram a seguinte distribuição de autoanticorpos nos familiares: IAA (5,3%), ICA (8,8%), anti-GAD65 (4%) e anti-IA2 (0,95%). Apenas 9 familiares tinham 2 ou mais anticorpos (2 pais, 1 filho e 6 irmãos). Em um seguimento de 5 anos, muitos destes anticorpos tornaram-se negativos, e 5 irmãos e 1 filho evoluíram para diabete (3 deles com 3 ou 4 autoanticorpos).

A determinação dos autoanticorpos é útil no diagnóstico diferencial de DM1A de outros tipos de diabete que ocorrem na infância (Diabetes tipo 2 e MODY) e no diagnóstico do diabete autoimune do adulto (LADA).

Imunossupressores ou imunomoduladores estão sendo testados na prevenção do DM1 em familiares portadores de autoanticorpos com risco de desenvolverem a doença (crianças com 2 ou mais anticorpos em títulos elevados e persistentes e com marcadores genéticos de suscetibilidade HLA-DR e DQ).

Autoanticorpos contra outros órgãos e tecidos ocorrem em 20 a 30% dos portadores de DM1A, relacionados especialmente ao aumento da idade, à duração do diabete e ao sexo feminino. Novo et al.[6] observaram que os autoanticorpos extrapancreáticos mais frequentes em pacientes DM1A foram: antitiroglobulina (21%) e antiperoxidase (21%), seguidos de antinúcleo (16,3%), fator reumatoide (5,7%), anticélula parietal (5,6%) e anti-21-hidroxilase (5%).

Diabete latente autoimune do adulto (LADA)

Compreende o diabete autoimune que se manifesta mais tardiamente, após os 35 anos de idade, caracterizado por longo período prodrômico assintomático, ausência de sintomas agudos ou cetonúria ao diagnóstico e preservação de função residual das células beta, simulando muitas vezes o diabete tipo 2. Dados epidemiológicos demonstram que esse tipo de diabete é responsável por 10% de todos os casos de diabete[5]. Trata-se de forma lenta e progressiva de DM autoimune, que evolui para dependência de insulina decorridos até 5 anos do diagnóstico em virtude da perda continuada das células beta. O diagnóstico é sugerido pelo quadro clínico: pacientes sem história familiar de diabete tipo 2 e, frequentemente, sem os componentes da síndrome plurimetabólica. É confirmado pela presença de autoanticorpos, principalmente o anti-GAD 65.

Quadro clínico

Na fase pré-clínica do DM1A, de 3 a 8 anos de duração, assintomática, ocorre a destruição progressiva das células beta pancreáticas, evidenciadas pelo número e título crescente dos autoanticorpos e alterações na tolerância à glicose endovenosa (com perda da secreção aguda ou primeira fase de insulina) e posteriormente à da glicose oral.

Nos 3 a 6 meses que antecedem o diagnóstico, há decréscimo acelerado da capacidade secretora de insulina, culminando com a instalação do quadro clínico, quando a massa de células beta é inferior a 10 a 20% ou é disfuncional, e a insulinopenia é intensa. Assim, ao contrário do portador de diabete tipo 2, que frequentemente é assintomático, no portador de DMl são comuns os sintomas catabólicos. Níveis elevados de glicose no sangue extrapolam a capacidade renal de reabsorção de glicose, resultando em glicosúria e perda renal de eletrólitos e água (poliúria), polidipsia compensatória, polifagia, perda de peso, fadiga, indisposição geral e dificuldade visual. Infecções de pele e mucosa, especialmente a genital, como balanopostite e vulvovaginite por fungos, também são frequentes. Muitas vezes, o diagnóstico é feito em serviço de emergência, com o paciente em cetoacidose, precedida ou não por quadro infeccioso.

Quando incide em adultos (LADA), o quadro clínico pode ser mais ameno e a dependência de insulina exógena, postergada. Evidencia-se, assim, a heterogeneidade do DM1A, na qual fatores genéticos e ambientais interferem na progressão da doença, intensidade e variabilidade do quadro clínico.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pela dosagem de glicemia de jejum maior que 126 mg/dL em jejum (em geral, no DM1, os valores são claramente superiores no momento do diagnóstico) ou ocasionais, maiores que 200 mg/dL.

O diagnóstico etiológico pode ser determinado pela presença dos autoanticorpos antipancreáticos (Tabela 1). Eventualmente, a avaliação da capacidade secretória da ilhota pode ser feita pela medida do peptídeo C (peptídeo conector, secretado pela célula beta em proporções equimolares à da insulina). Valores de peptídeo C menores que 0,5 ng/mL em jejum e na vigência de glicemias entre 100 e 200 mg/dL sugerem grande deficiência de insulina, compatível com o diagnóstico de DM1.

Embora o DM1A ocorra em qualquer idade, é mais frequente em crianças e adolescentes, entre 7 e 15 anos, e compreende cerca de 10% dos casos de diabete.

Após a introdução da insulinoterapia, alguns pacientes podem evoluir para um período em que requerem pequena ou nenhuma dose de insulina exógena, denominada "fase de lua de mel", de duração de 2 a 6 meses. Esta remissão clínica parece depender da melhora metabólica, repercutindo na redução da resposta inflamatória nas ilhotas pancreáticas e da resistência à ação da insulina dependente da glicotoxicidade, e na recuperação funcional das células beta remanescentes. A dependência do tratamento com insulina se instala a seguir, pois o processo destrutivo é perene.

Prevenção do DM1A

Imunossupressores (ciclosporina, azatioprina) mostraram-se inefetivos. Programas de prevenção primária, com manipulação dietética (retirada de leite de vaca e glúten) ou administração de insulina oral (TRIGR, FINDA e BABYDIET) não resultaram em resultados positivos. O mesmo foi observado com os de prevenção secundária com o uso de nicotinamida (ENDIT), insulina oral ou parenteral (DPT-1), anticorpo monoclonal anti-CD3 (teplizumabe). Estudos de prevenção secundária, com anticorpo anti-CD4 (abatacepte), antagonista de TNF-alfa (etanercepte), anti-CD20 (rituximabe) estão em andamento ou mostraram resultados de curta duração.

Tratamento do portador de diabete melito tipo 1

O tratamento do portador de DM1 baseia-se em insulinoterapia, automonitoração glicêmica, orientação nutricional e atividade física, aspectos abordados nos capítulos seguintes.

Considerações finais

O DM1 é uma doença imunomediada que acomete especialmente indivíduos jovens e se manifesta por sintomas de poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso. Este quadro catabólico com frequência evolui para cetoacidose. Quando se manifesta em adultos, após os 35 anos de idade, tem progressão mais lenta, às vezes simulando o diabete tipo 2.

O diagnóstico baseia-se nos níveis glicêmicos elevados e na presença de autoanticorpos circulantes: ICA, IAA, anti-GAD65, anti-IA2 e anti-Znt8.

O tratamento do portador de diabete tipo 1 requer a reposição de insulina, à semelhança da secreção fisiológica desse hormônio: doses menores nos períodos pós-absortivos e maiores no momento das refeições, proporcionais à quantidade de alimento ingerida (esquema basal-*bolus*).

Tratamento adequado, mantendo valores de hemoglobina glicada o mais próximo possível do normal reduz a incidência das complicações micro e macrovasculares e melhora a qualidade de vida.

Referências bibliográficas

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. Diabetes Care. 2014;37(Suppl 1):S14-S80.
2. Silva MER, Mory D, Davini E. Marcadores Genéticos e auto-imunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52:166-80.
3. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. Physiol Rev. 2011;91:79-118.
4. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Jaakko T. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Care. 2000;23(10):1516-26.
5. Eisenbarth GS, Lafferty K. Type 1 diabetes: cellular, molecular and clinical immunology. www.uchsc.edu/misc/diabetes/books.html.
6. Mainardi-Novo DTO, Santos AS, Fukui RT, Gamberini M, Correa MR, Ruiz MO et al. The PTPN22 1858T allele but not variants in the proximal promoter region of *IL-21* gene is associated with the susceptibility to type 1 diabetes and the presence of autoantibodies in a Brazilian cohort. Clin Exp Immunol. 2013;172:16-22.

7. Alves LI, Davini E, Correia MR, Fukui RT, Santos RF, Cunha MR et al.Autoantibodies and high-risk HLA susceptibility markers in first-degree relatives of Brazilian patients with type 1 diabetes mellitus: aprogression to disease based study. J Clin Immunol. 2012;32:778-85.
8. Nokoff N, Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. Ann N Y Acad Sci. 2013;1281:1-15.
9. Morahan G. Insights into type 1 diabetes provided by genetic analyses. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19:263-70.
10. Davini E, Silva MER, Alves LI, Correia MRS, Fukui RT, Latrônico AC et al. O genótipo I/I do locus VNTR do gene da insulina confere risco independente para diabetes mellitus tipo 1 nos pacientes sem os genótipos DRB1 e DQB1 de susceptibilidade. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49(Suppl 2):S876.
11. Nejentsev S, Howson JM, Walker NM, Szeszko J, Field SF, Stevens HE et al. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. Nature. 2007;450:887-92.
12. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes. 1984;33:176-83.
13. Undlien DE, Hamaguchi K, Kimura A, Tuomilehto-Wolf E, Swai AB, McLarty DG et al. IDDM susceptibility associated with polymorphisms in the insulin gene region. A study of blacks, Caucasians and orientals. Diabetologia. 1994;37:745-9.
14. Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations,and screening. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:1210-7.
15. Pugliese A. The multiple origins of Type 1 diabetes. Diabet Med. 2013;30:135-46.
16. Ghazarian L, Diana J, Simoni Y, Beaudoin L, Lehuen A. Prevention or acceleration of type 1 diabetes by viruses. Cell Mol Life Sci. 2013;70:239-55.
17. Chapman NM, Coppieters K, von Herrath M, Tracy S. The microbiology of human hygiene and its impact on type 1 diabetes. Islets. 2012;4:253-61.
18. Boerner BP, Sarvetnick NE. Type 1 diabetes: role of intestinal microbiome in humans and mice. Ann N Y Acad Sci. 2011;1243:103-18.
19. Egro FM. Why is type 1 diabetes increasing? J Mol Endocrinol. 2013;51: R1-13.
20. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011;18:248-51.
21. Askenasy EM, Askenasy N. Is autoimmune diabetes caused by aberrant immune activity or defective suppression of physiological self reactivity? Autoimmun Rev. 2013;12:633-7.
22. Peakman M. Immunological pathways to cell damage in Type 1 diabetes. Diabet Med. 2013;30(2):147-54.
23. Botazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet North Am Ed. 1974;30:1279-82.
24. Winter WE, Harris N, Schatz D. Imunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1a diabetes. Clinical Diabetes. 2002;20(4):183-91.
25. Vandewalle CL, Falorni A, Svanholm S, Lernmark A, Pipeleers DG, Gorus FK. High diagnostic sensitivity of glutamate decarboxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus with clinical onset between age 20 and 40 years. The Belgian Diabetes Registry. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:846-51.
26. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, Krischer JP, Cuthbertson D, Mahon J et al. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Incident dysglicemia and progression to type 1 diabetes among participants in the diabetes prevention trial-type 1. Diabetes Care. 2009;32:1603-7.

Bibliografia

1. Wenzlau JM, Walter M, Gardner TJ, Frisch LM, Yu L, Eisenbarth GS et al. Kinetics of the post-onset decline in zinc transporter 8 autoantibodies in type 1 diabetic human subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4712-9.

Insulinoterapia Ambulatorial 25

Márcia Silva Queiroz
Maria Lúcia C. C. Giannella
Marcia Nery

SUMÁRIO

Insulinoterapia no portador de diabete melito tipo 2

O tratamento do paciente com diabete melito tipo 2 (DM2) de longa evolução pode tornar-se difícil, pela impossibilidade de se atingir a normoglicemia por meio de medicações orais, mesmo que haja associações drogas com diferentes perfis de ações. Esse cenário torna necessário o uso de insulina em monoterapia ou em uso conjunto com os antidiabéticos orais. Tal escalonamento da terapia reflete a perda gradual da função das células beta pancreáticas diante de uma maior demanda na secreção de insulina em resposta à resistência insulínica hepática e periférica[1].

A insulinização pode ser necessária a qualquer momento durante a evolução do DM2, mas algumas condições clínicas exigem insulinização imediata, como: emagrecimento rápido e inexplicado; hiperglicemia grave com cetonemia/cetonúria; doença renal ou hepática; gestação; infecção; cirurgia; ou logo após um evento cardiovascular, como isquemia coronariana ou acidente vascular cerebral. Nestas situações, a insulinoterapia pode ser temporária, até a estabilização do quadro ou resolução do processo desencadeante, por exemplo, término da gestação e, portanto, do aumento da resistência insulínica induzida por hormônios próprios da gestação e crescimento fetal. Em alguns casos, a terapia com insulina pode se tornar definitiva, pela própria evolução do diabete, por falência secundária da célula beta e redução de resposta secretória induzida por medicações, com consequente perda do controle glicêmico[2,3].

A insulinoterapia reduz a glicotoxicidade, além de melhorar o controle glicêmico e a qualidade de vida do paciente. Apesar dos potenciais benefícios, o atraso no início da insulina é muito comum, mesmo diante de controle metabólico inadequado, e as justificativas para este atraso envolvem desde mitos incorporados ao uso da insulina (como sua associação com cegueira, insuficiência renal e amputações, entre outros), limitações do próprio paciente pela sensação de fracasso pessoal, baixa autoestima, medo de injeção e de hipoglicemia, impacto negativo na vida social e trabalho, pobre conhecimento da doença e do autocuidado, bem como por falhas da equipe de saúde, limitando as informações sobre riscos e benefícios, cuidados para autogestão da doença, como evitar, reconhecer e corrigir os episódios de hipoglicemia[4].

As insulinas NPH e regular são obtidas pela técnica de DNA recombinante, enquanto os análogos de insulina humana são sintetizados a partir da molécula de insulina humana por trocas ou adição de aminoácidos a sua estrutura (detemir, glargina, degludeca, asparte, lispro e glulisina). Tanto as insulinas humanas como os análogos de insulina são classificados de acordo com sua biodisponibilidade em:

- Insulina rápida: regular.
- Insulinas ultrarrápidas: asparte, lispro e glulisina;
- Insulina de ação intermediária: NPH.
- Insulinas planas ou de ação prolongada: glargina, detemir e degludeca (Tabela 1).

Outra preparação de insulina, chamada de pré-mistura ou bifásica, está disponível comercialmente em duas formas: 1) a insulina humana derivada de DNA recombinante com adição de protamina, tornando 70% da dose de insulina aplicada com perfil semelhante ao da insulina intermediária NPH e 30% de insulina regular não modificada; 2) formulação que contém análogo de ação ultrarrápida (lispro ou asparte), também com adição de protamina, tornando-a um análogo de ação intermediária, em diferentes proporções, como descrito na Tabela 2. As insulinas pré-misturas não têm picos separados e distintos das duas insulinas que formam a suspensão, há apenas um pico discreto, prolongado e assimétrico, intermediário entre os picos de ação da insulina rápida ou ultrarrápida[9].

A insulinização deve ser individualizada com base na idade do paciente, presença de complicações e hábitos de

Tabela 1. Características farmacocinéticas das insulinas humanas e seus análogos

Tipo de insulina	Atividade da insulina (ação)		
	Início	**Pico**	**Duração**
Rápida			
Regular	~ 30 minutos	2 a 4 horas	5 a 7 horas
Ultrarrápida			
Lispro Asparte Glulisina	5 a 15 minutos	60 a 90 minutos	3 a 4 horas
Intermediária			
NPH*	~ 2 horas	6 a 10 horas	13 a 20 horas
Plana			
Glargina	~ 2 horas	Sem pico	20 a 24 horas
Detemir	~ 2 horas	Pico menos pronunciado	6 a 24 horas
Degludeca	20 a 40 minutos	Sem pico	~ 42 horas

*NPH: neutral protamine Hagedorn[5-8].

Tabela 2. Características farmacocinéticas das insulinas pré-misturas

Pré-mistura			
Mistura de insulina NPH 70% e regular 30%	30 a 60 minutos	Pico atenuado, porém prolongado	10 a 16 horas
Suspensão com 75% de insulina lispro protamina e 25% de insulina lispro	5 a 15 minutos	Pico atenuado, porém prolongado	10 a 16 horas
Suspensão com 50% de insulina lispro protamina e 50% de insulina lispro	5 a 15 minutos	Pico atenuado, porém prolongado	10 a 16 horas
Suspensão com 70% de insulina asparte protamina e 30% de insulina asparte	5 a 15 minutos	Pico atenuado, porém prolongado	10 a 16 horas

Fonte: adaptado de Sociedade Brasileira de Diabete[8].

vida, como atividade profissional, capacidade cognitiva, adesão ao tratamento e prática regular de atividade física. A insulinoterapia pode ser combinada aos medicamentos orais, com ressalva para a associação com tiazolidenidionas em pacientes com risco de insuficiência cardíaca congestiva[10,11].

Em pacientes com controle glicêmico inadequado, em uso de agentes orais, a adição de insulina ao deitar em geral é a primeira escolha, com o objetivo de suprimir a produção hepática noturna de glicose. A dose inicial pode variar de 0,1 a 0,4 unidades de insulina/kg de peso, em dose única noturna, com aumento progressivo de 2 unidades de insulina a cada 3 dias, com base na monitoração da glicemia capilar de jejum, até atingir a meta glicêmica desejável e, preferencialmente, sem hipoglicemias. A manutenção da terapia com metformina e/ou sulfonilureias associadas a análogos de insulina de longa duração (insulinas planas) resultou em melhor controle glicêmico com necessidade de doses menores de insulina, menor ganho de peso e menos episódios de hipoglicemia. O uso de insulina NPH ao deitar ou insulina plana está associado a baixo risco de hipoglicemia em portadores de DM2; mesmo assim, este risco deve ser considerado e orientações sobre sinais, sintomas e correção da hipoglicemia são obrigatórias diante da prescrição de insulina[11-13]. Apesar de não fisiológica, a prescrição de insulina NPH 2 vezes/dia, antes do café da manhã e ao deitar, mostrou-se capaz de prover insulina para cobrir a produção endógena diurna de glicose e inibir a produção hepática noturna, podendo ser uma estratégia terapêutica interessante para pacientes que mantêm uma produção endógena de insulina; no entanto, é insuficiente para manter o controle glicêmico no período pós-absortivo[13].

Outra situação bastante comum é de pacientes com glicemias adequadas antes das refeições e hiperglicemias pós-prandiais, por erro dietético ou falha dos agentes orais. Nestes casos, a primeira medida seria a intervenção nutricional, com objetivo de manter quantidades semelhantes de carboidratos nas refeições e, se isto não for capaz de corrigir a hiperglicemia pós-prandial, a introdução de insulina de ação rápida (regular) ou ultrarrápida antes da refeição que cursa com hiperglicemia pós-prandial está indicada, corrigindo, assim, a glicemia sem pro-

mover hiperinsulinização. A automonitoração da glicemia capilar, antes e 2 horas após refeições, 1 semana antes da adição da insulina pré-prandial, auxilia na identificação da refeição com maior impacto sobre a glicemia pós-prandial, permitindo melhor direcionamento da terapia. Além disso, a monitoração da glicemia capilar permite também o ajuste de dose para atingir o alvo glicêmico e HbA1c desejados. A decisão de progredir no escalonamento de doses, ou seja, iniciando com uma refeição e posterior adição da segunda ou terceira dose de insulina pré-prandial, deve ser baseada considerando-se as circunstâncias individuais, como idade, duração do diabete, presença de complicações associadas e capacidade de autocuidado, com metas diferenciadas para população de maior risco. Esta associação de insulina basal e escalonamento das doses de insulina pré-prandial é conhecida como insulinização basal-*plus*[14].

As insulinas pré-misturas ou análogos de insulinas adicionados de protamina, disponíveis em diferentes proporções (ver Tabela 2), quando aplicadas antes das refeições, têm se mostrado útil tanto no controle da glicemia pós-prandial quanto do período pós-absortivo, principalmente como terapia insulínica inicial para indivíduos com hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 8,5%, maior incremento da glicemia pós-prandial e maior dificuldade em realizar o gerenciamento da doença[15,16].

O DM2 é uma doença progressiva que evolui ao longo dos anos com falência completa da produção de insulina pelas células beta pancreáticas, por isso, muitos pacientes necessitam de reposição integral da sua necessidade insulínica e, portanto, da progressão da insulinoterapia em múltiplas, esquema basal-*bolus*, semelhante ao prescrito para portadores de diabete melito tipo 1 (DM1)[17].

Insulinoterapia no portador de diabete melito tipo 1

Em indivíduos saudáveis sem diabete, a euglicemia é mantida pela secreção contínua de insulina em pequenas quantidades (secreção basal) ou em quantidades maiores com ciclos de curta duração, secundários a estímulos fisiológicos relacionados à ingestão de nutrientes e mediados pelo sistema incretínico gastrointestinal (secreção prandial ou *bolus* prandial). A secreção de insulina basal inibe a glicogenólise, a cetogênese e a gliconeogênese nos períodos de jejum e pós-absortivo; representa cerca de 40 a 60% da produção total diária de insulina, enquanto a liberação de insulina prandial promove a captação periférica, com consequente utilização ou armazenamento da glicose disponibilizada pela digestão dos carboidratos, restaurando, desta forma, a euglicemia[18]. A adequada insulinização em portadores de DM1 tem como objetivo mimetizar a secreção fisiológica de insulina e, portanto, deve ter os dois componentes: a insulina basal e a insulina prandial (*bolus* prandial)[19].

A insulina rápida ou regular, aplicada 30 minutos antes de cada refeição, ou a insulina ultrarrápida (apidra, lispro ou asparte), aplicada 15 minutos ou imediatamente antes de cada refeição, pode ser utilizada como insulina prandial, associada à insulina NPH ou à insulina plana (glargina, determir ou degludeca) para cobrir as necessidades de insulina basal. Desta forma, a insulina NPH é dividida em três aplicações (antes do café da manhã, antes do almoço e ao deitar), enquanto as insulinas planas são administradas 1 ou 2 vezes/dia[20].

A dose inicial de insulina é baseada no peso do paciente(0,4 a 0,8 UI/kg/dia); doses maiores podem ser necessárias durante a puberdade, a gestação e em situações de estresse, infecções ou doenças intercorrentes. A insulina basal corresponde a aproximadamente 50% da dose total diária (DTD); a outra metade seria dividida em torno de 10 a 20% da DTD antes de cada refeição, perfazendo, assim, a insulina prandial[21]. A insulina prandial em dose fixa pré-refeições, ou seja, em quantidades semelhantes antes do café, almoço e jantar, deve ser necessariamente associada a dieta com quantidades semelhantes de carboidratos por refeição, para evitar grandes variações glicêmicas por erro ou abuso alimentar. Assim, recomenda-se que portadores de diabete em uso de doses fixas de insulina pré-prandial tenham refeições fixas, em quantidade e porcionamento, permitindo ajustes de doses conforme a monitoração glicêmica. Os ajustes de doses de insulina são baseados na monitoração da glicemia capilar, conforme as variações e necessidades individuais, com incrementos de 10%, cujos efeitos devem ser avaliados ao longo de cerca de 3 dias, antes que novas modificações tanto da insulina basal quanto da prandial sejam implementadas[19,20]. A prescrição de doses fixas de insulina prandial está indicada apenas para pacientes que não querem ou têm dificuldades em realizar a contagem de carboidratos[22].

A insulina prandial também pode ser prescrita utilizando a contagem de carboidratos; desta maneira, a dose de insulina para a refeição é calculada conforme a quantidade total de carboidratos presente na refeição dividida por um fator que reflete a sensibilidade do indivíduo à insulina, conhecido como relação insulina carboidrato, ou seja:

Dose *bolus* prandial = total de carboidratos / relação insulina:carboidrato

Para indivíduos adultos, admite-se como regra geral que 1 unidade de insulina de ação rápida ou ultrarrápida metaboliza 15 a 30 g de carboidratos. Em crianças, pela maior sensibilidade à insulina, prefere-se utilizar doses menores; assim 1 unidade de insulina cobriria 30 a 50 g de carboidratos presentes na refeição. Outra forma de estimar a quantidade de carboidrato metabolizada por 1 unidade de insulina seria dividindo-se 450 pela dose total diária (DTD) de insulina[21,22].

A aplicação de insulina pré-refeição também é considerada a mais adequada para corrigir eventuais alterações glicêmicas, pois possibilta o aumento ou a diminuição da dose de insulina da refeição, diante de hiperglicemia ou hipoglicemia, respectivamente. A dose de insulina de correção é calculada com base no alvo ou objetivo glicêmico pré-prandial (Tabela 5) e na sensibilidade individual à in-

sulina, conhecida como o fator de correção (FC) ou fator de sensibilidade à insulina[20-22]. O fator de correção pode ser estimado dividindo-se 1.700 pela DTD de insulina:

$$\text{Fator de correção} = 1.700 \div \text{DTD}$$

Assim, a dose de insulina de correção pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{Dose de correção} = \frac{\text{glicemia atual} - \text{objetivo glicêmico}}{\text{fator de correção}}$$

A dose de insulina calculada para correção deve ser somada (diante de hiperglicemia) ou subtraída (nos casos de hipoglicemia) da dose de insulina prevista para a refeição em questão, seja dose fixa ou calculada pela contagem de carboidratos. A monitoração glicêmica será fundamental no direcionamento da terapia e na adequação do fator de correção.

Nas últimas décadas, com o aprimoramento tecnológico e a maior utilização da monitoração contínua da glicose (CGMS), tem-se observado que a redução da dose de insulina basal, com consequente aumento da insulina prandial, provoca menor oscilação da glicemia pós-prandial e durante o período noturno. Assim, novas fórmulas para calcular a relação insulina:carboidrato (RIC) e o fator de correção têm sido propostas com objetivo de fornecer uma insulinização mais adequada, mantendo a proporcionalidade entre a insulina necessária para cobrir a refeição (RIC) e a utilizada para a correção (FC). A Tabela 3 traz um resumo das fórmulas utilizadas no cálculo de insulina prandial e para correção[23-26].

A insulinização basal-*bolus* serve de base também para a terapia com bomba de insulina (BI) ou sistema de infusão contínua de insulina (SIC de insulina), cada vez mais frequente em nosso meio. Na BI, um dispositivo mecânico portátil infunde insulina de ação ultrarrápida no tecido subcutâneo, por meio de uma fina cânula, obedecendo uma taxa basal pré-determinada para as 24 horas do dia (dose basal diária), enquanto a dose de insulina prandial é ativada pelo próprio paciente antes das refeições (*bolus* prandial). Entretanto, por conta de seu alto custo e por exigir do portador de diabete e de seus familiares maior conhecimento sobre a doença, as indicações para uso de bomba de insulina são:

1) Difícil controle glicêmico (com automonitoração adequada e insulinoterapia em múltiplas doses), com grandes oscilações glicêmicas e propensão a cetose, fenômeno do alvorecer ou hipoglicemias frequentes e assintomáticas ou noturnas.

2) Gestação em curso com controle glicêmico inadequado ou mulheres portadoras de DM1 com desejo de engravidar.

3) Rotina variável e desejo de flexibilidade ou atletas de alto desempenho.

4) Presença de complicações micro e macrovasculares. As contraindicações para a terapia com bomba de insulina incluem: déficit cognitivo; falta de motivação; incapacidade de automonitoração; distúrbios psiquiátricos, como perfil suicida ou abuso de álcool e drogas ilícitas; retinopatia proliferativa grave[27,28].

A programação do perfil de insulinização na bomba de insulina utiliza como base as doses em uso corrente nas 2 semanas prévias à instalação da BI, ou seja, considera-se a quantidade de insulina rápida ou ultrarrápida aplicada tanto para a contagem de carboidratos como para correção, e faz-se uma aproximadação da dose média diária[23,24]. Esta dose média de insulina prandial é somada à dose de insulina basal, perfazendo então a DTD de insulina. Para os portadores de diabete com controle glicêmico inadequado, com hiperglicemia na maioria dos períodos, utiliza-se 90% da DTD como base na transposição para a terapia com infusão contínua; para aqueles com glicemias próximas ao alvo, 80% da DTD é aconselhável, enquanto para pacientes com maior sensibilidade à insulina e hipoglicemias recorrentes, reduz-se a dose para algo em torno de 70% da DTD. Conservando o princípio da insulinoterapia basal-*bolus*, 40 a 50% desta nova dose calculada a partir da DTD corresponde à taxa basal, que pode ser dividida nas 24 horas (taxa basal única) ou em blocos de horários (entre 3 a 4 blocos) respeitando características individuais, como fenômeno do alvorecer ou períodos de maior sensibilidade à insulina[25-27]. O restante da DTD, seria a insulina responsável pela cobertura da refeição ou insulina prandial, prescrita em proporção aos carboidratos ingeridos, podendo-se manter os mesmos critérios prévios ao uso da bomba de insulina[26]. Além disso, a monitoração contínua de glicose no tecido subcutâneo e sensores adaptados à bomba de insulina capazes de mostrar a monitoração em tempo real têm permitido a intensificação do controle glicêmico, melhor entendimento da insulinização subcutânea contínua e ajustes mais finos na terapia insulínica[29,30]. Por outro lado, a monitoração subcutânea contínua reduziu a HbA1c em 0,26%, quando comparada à monitoração da glicemia capilar, mas sua real eficácia no longo prazo ainda tem de ser determinada. No entanto, o uso de sensores com monitoração em tempo real parece ser especialmente útil para portadores de diabete com hipoglicemias recorrentes e/ou assintomáticas, embora não se tenham observado reduções significativas no número de episódios de hipoglicemia grave[30,31].

Considerações finais

O diabete melito tipo 2 é uma doença progressiva, com diferentes nuances na secreção de insulina, desde deficiência parcial até falência completa da sua produção pelas células beta pancreáticas. Por isso, a insulinoterapia é uma importante ferramenta terapêutica na obtenção de metas glicêmicas individualizadas, seja associada a ADOs, em progressão de doses ou na reposição integral.

Para o portador de diabete melito tipo 1, a insulina é essencial para a sobrevida e, portanto, a insulinização tem como objetivo mimetizar a secreção fisiológica de insulina, dividida em dois componentes: a insulina basal e a insulina prandial (*bolus* prandial). Apesar de limitações relacionadas à metodologia e a condições que afetam o volume de hemácias e hemoglobina, a HbA1c reflete a glicemia média ao longo dos últimos 3 meses e tem forte valor preditivo

Tabela 3. Comparação entre diversas fórmulas para cálculo de insulina basal, relação insulina:carboidrato e fator de correção[13]

	Fórmulas de uso corrente	Fórmulas recentes
Dose basal diária		
	0,3 × peso (kg)	0,2 × peso (kg)
	0,5 × DTD	0,4 × DTD
Relação insulina:carboidrato		
	450/DTD	300/DTD
		100/dose basal diária
		FC/4,5
Fator de correção		
	1.700/DTD	1.500/DTD
		4,5 × RIC

DTD: dose total diária; RIC: relação insulina:carboidrato; FC: fator de correção.

para complicações relacionadas ao diabetes A maioria das diretrizes define como uma meta razoável para adultos, excluindo-se gestantes, a HbA1c menor que 7%. No entanto, metas mais rigorosas, como HbA1c < 6,5%, têm sido definidas para indivíduos selecionados, como aqueles com adequado conhecimento da doença, capacidade de autogestão do diabete, sem episódios de hipoglicemia graves, assintomáticos ou sem outros efeitos adversos do tratamento, e mesmo para indivíduos com diabete tipo 2 de curta duração, tratados apenas com mudanças de estilo de vida ou metformina, com expectativa de vida longa e sem doença cardiovascular significativa. Por outro lado, alvos menos rigorosos, com HbA1c < 8%, podem ser considerados diante de história de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, complicações micro ou macrovasculares avançadas, maior comorbidade, incapacidade para autogestão da doença ou diabete de longa duração.

Referências bibliográficas

1. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2014:1068-83.
2. Owens DR. Stepwise intensification of insulin therapy in Type 2 diabetes management-exploring the concept of the basal-plus approach in clinical practice. Diabetic Medicine. 2013:276-88.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012:1364-79.
4. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, Crosson JC, Parker MM, Swain BE et al. Barriers to insulin initiation: The translating research into action for diabetes insulin starts project. Diabetes Care. 2010;33:733-5.
5. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. Annals of Internal Medicine. 2006:125-34.
6. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. Drugs. 2003:1743-78.
7. Keating GM. Insulin detemir: a review of its use in the management of diabetes mellitus. Drugs. 2012:2255-87.
8. Keating GM. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a guide to their use in diabetes mellitus. Drugs Ther Perspect. 2013;29:297-302.
9. Garber AJ. Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. Drugs. 2006:31-49.
10. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009:S253-9.
11. Cefalu WT, Buse JB, Del Prato S, Home PD, LeRoith D, Nauck MA et al. Beyond metformin: safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management: reflections from a diabetes care editors' expert forum. Diabetes Care. 2014;37:2647-59.
12. Meneghini LF. Intensifying insulin therapy: What options are available to patients with type 2 diabetes? Am J Med. 2013;126.
13. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2014;311:2315-25.
14. Abrahamson MJ, Peters A. Intensification of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: an algorithm for basal-bolus therapy. Annals of Medicine. 2012:1-11.
15. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. Endocr Pract. 2011;17:395-403.
16. Raccah D, Haak TJ, Huet D, Monnier L, Robertson D, Labard P et al. Comparison of stepwise addition of prandial insulin to a basal-bolus regimen when basal insulin is insufficient for glycaemic control in type 2 diabetes: Results of the OSIRIS study. Diabetes Metab. 2012;38:507-14.
17. Moghissi E, King AB. Individualizing insulin therapy in the management of type 2 diabetes. Am J Med. 2014;127:S3-10.
18. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. Lancet. 2001:739-46.
19. Switzer SM, Moser EG, Rockler BE, Garg SK. Intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2012:89-104.
20. Bolli GB, Andreoli AM, Lucidi P. Optimizing the replacement of basal insulin in type 1 diabetes mellitus: no longer an elusive goal in the post-NPH era. Diabetes Technol Ther. 2011;13 Suppl 1:S43-52.
21. Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD, Bode BW. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. Endocr Pract. 2008;14:1095-101.
22. Borgoño CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2012:1-24.
23. Heinemann L. Insulin pump therapy: what is the evidence for using different types of boluses for coverage of prandial insulin requirements? J diabetes Sci Technol. 2009;3:1490-500.
24. Walsh J, Roberts R, Bailey T. Guidelines for insulin dosing in continuous subcutaneous insulin infusion using new formulas from a retrospective study of individuals with optimal glucose levels. J Diabetes Sci Technol. 2010;4:1174-81.
25. King AB. Continuous glucose monitoring-guided insulin dosing in pump-treated patients with type 1 diabetes: a clinical guide. J Diabetes Sci Technol. 2012;6:191-203.
26. Nakamura T, Hirota Y, Hashimoto N, Matsuda T, Takabe M, Sakaguchi K et al. Diurnal variation of carbohydrate insulin ratio in adult type 1 diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. J Diabetes Investig. 2014;5:48-50.
27. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2012;366:1616-24.
28. Didangelos T, Iliadis F. Insulin pump therapy in adults. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93.
29. Yeh H-CC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157:336-47.
30. Soni A. Intensive diabetes management and goal setting are key aspects of improving metabolic control in children and young people with type 1 diabetes mellitus. World J Diabetes. 2014;5:877.
31. Langendam M, Luijf Y. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. Database Syst Rev. 2012;1:CD008101.

26 Hiperglicemia Hospitalar

Sharon Nina Admoni
Marcia Nery

SUMÁRIO

Introdução

Pacientes com diabete melito (DM) têm maior risco de ter enfermidades que necessitam de hospitalização, como doenças coronarianas, cerebrovasculares, vasculares periféricas, infecções e amputações de membros inferiores[1].

Por outro lado, essas doenças, bem como outras situações de estresse metabólico, predispõem ao aparecimento de alterações glicêmicas, que podem ocorrer em pacientes previamente diabéticos ou não. Sendo assim, a hiperglicemia hospitalar (HH), que é definida como uma elevação glicêmica que acontece no ambiente intra-hospitalar, é identificada nas seguintes condições[2]:

a) Pacientes com DM conhecido: pacientes diabéticos que apresentam descompensação glicêmica no momento da internação.

b) Pacientes com DM recém-diagnosticado: pacientes que não sabiam ser diabéticos e recebem o diagnóstico no momento da internação.

c) Pacientes com hiperglicemia relacionada à internação: pacientes sabidamente euglicêmicos, que têm hiperglicemia no momento da internação.

A prevalência de HH em adultos hospitalizados é desconhecida. No entanto, sabe-se que, independentemente do motivo da internação, a presença desta condição eleva tanto a duração quanto os custos da internação[3].

O modo mais prático de identificar, entre os pacientes que tiveram HH, aqueles com DM prévio até então não diagnosticado dos que têm apenas hiperglicemia associada ao estresse é a aferição da HbA1c (hemoglobina glicada) no momento da internação. Como a HbA1c reflete a média glicêmica, se o paciente tiver hiperglicemia aguda, não há tempo para a sua elevação. Sendo assim, uma HbA1c elevada significa que o paciente deveria estar hiperglicêmico anteriormente – com um valor igual ou maior que 6,5%, é possível fazer o diagnóstico de DM. Se menor que 6,4% considera-se que o paciente tem risco de diabete e deve ser orientado quanto a modificações de estilo de vida.

Fisiopatologia

As primeiras descrições da ocorrência de HH datam do século XIX[4]. Até há pouco tempo, esta condição era vista como uma resposta adaptativa ao estresse e, portanto, importante para a sobrevivência. Acreditava-se que o aumento da glicemia seria benéfico para suprir as necessidades energéticas das células, em particular daquelas nas quais a entrada de glicose se dá de maneira independente de insulina (como células do sistema nervoso central e hematopoiéticas)[5]. No entanto, diversos estudos demonstraram o papel deletério da hiperglicemia em ambiente hospitalar.

As condições de estresse que contribuem para a elevação da glicemia são descritas a seguir[6].

Relacionada à doença

A liberação de hormônios contrarreguladores (como glucagon, hormônio do crescimento, catecolaminas e gli-

cocorticoides) que se elevam em situações de estresse e concentrações plasmáticas elevadas de citoquinas inflamatórias (em particular, fator de necrose tumoral alfa e interleucina 1 – IL-1) têm impacto na piora glicêmica por provocar aumento de gliconeogênese e da glicogenólise e na piora da resistência periférica à insulina, além de diminuição de liberação endógena de insulina.

Relacionada ao paciente

Os fatores de risco para o desenvolvimento da HH estão listados no Quadro 1. A identificação destes fatores torna imperativa a aferição da glicemia do paciente para correta identificação daquele que apresenta HH[6].

Relacionada ao tratamento

O estado hiperglicêmico pode ser exacerbado ou até mesmo desencadeado pela terapêutica instituída, em especial o uso de glicocorticoides, nutrição parenteral e enteral, soluções ricas em glicose e uso de drogas vasopressoras.

Evidências para necessidade de controle glicêmico

Umpierrez et al.[7] mostraram que pacientes que apresentavam maior glicemia evoluíam com piores desfechos – de mortalidade, de tempo de internação e de necessidade de internação em UTI. Esta piora evolutiva foi maior naqueles pacientes sem DM prévio, quando comparados aos pacientes com diagnóstico de DM antes da internação. Pode-se inferir, então, que a hiperglicemia é um marcador de gravidade.

A HH contribui para uma piora dos desfechos na internação, tendo como consequência efeitos teciduais desfavoráveis em diversos sistemas[2,8]:

a) Função imune – pacientes com HH têm aumento de risco de infecção de até 5,8 vezes[9]. A hiperglicemia está relacionada à pior função fagocitária e leucocitária, diminuição da população linfocitária de CD4 e CD8, sendo estas alterações reversíveis com a normalização da glicemia[1].

b) Sistema cardiovascular (SCV): os danos causados pela HH no SCV são amplamente estudados. Estudos *in vivo* demonstraram que um ambiente hiperglicêmico tem como consequência a piora do pré-condicionamento isquêmico, que é um mecanismo cardíaco de proteção para diminuição do tamanho do infarto[10].

c) Sistema nervoso central (SNC): a presença de HH em coortes de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) confere um pior desfecho de mortalidade e de recuperação funcional, principalmente nos não diabéticos[11].

d) Sistema de coagulação: a hiperglicemia provoca diversas anormalidades no sistema de coagulação, como aumento da atividade do fator inibidor do ativador de plasminogênio I (PAI-1), aumento da biossíntese de tromboxano e, por consequência, hiperatividade plaquetária, aumento de concentrações de interleucina 6 (IL-6), com aumento de concentração de fibrinogênio plasmático. Todas essas anormalidades favorecem uma situação pró-trombótica e podem justificar o aumento de eventos trombóticos observado em pacientes diabéticos internados[1].

Quadro 1. Fatores de risco para desenvolvimento de HH

Fator	Mecanismo
DM preexistente	Deficiência de insulina (relativa ou absoluta)
Obesidade	Resistência à insulina
Gravidade da doença	Aumento de hormônios contrarreguladores e de citoquinas inflamatórias
Idade avançada	Deficiência de insulina
Pancreatite	Deficiência de insulina

Alvos glicêmicos

O estudo de maior impacto e divisor de águas para conduta de controle glicêmico em população de doentes críticos foi o publicado em 2001 por Van Den Berghe et al.[12]. Este estudo mostrou que o tratamento intensivo com alvo glicêmico entre 80 e 110 mg/dL reduziu, em pacientes críticos de UTI predominantemente cirúrgica, a mortalidade em 42% em comparação com a observada em pacientes tratados de modo convencional (com alvo de 180 a 200 mg/dL). Além disso, o grupo intervenção teve menos insuficiência renal, necessidade de transfusão, polineuropatia do doente crítico e menor tempo de ventilação mecânica.

Em 2006, o mesmo grupo tentou reproduzir os dados em uma UTI clínica, obtendo resultados semelhantes de morbidade, porém em relação à mortalidade, o benefício do tratamento intensivo foi evidenciado apenas no grupo cuja estadia na UTI foi superior a 3 dias[13].

Muitos estudos posteriores, no entanto, não conseguiram obter o mesmo sucesso. Os estudos VISESP e Glucontrol tiveram que ser interrompidos precocemente, pois além de não demonstrarem benefício no controle intensivo, foram associados a elevada incidência de hipoglicemia[14-16].

A inexistência de benefício com a manutenção desses alvos glicêmicos tão estreitos foi confirmada pelo estudo NICE-SUGAR que randomizou 6.104 pacientes em dois grupos: grupo intensivo, com alvo glicêmico entre 81 e 108 mg/dL, e grupo controle com alvo glicêmico menor que 180 mg/dL. As glicemias médias dos dois grupos foram, respectivamente, 115 mg/dL e 144 mg/dL. Ao final do estudo, houve uma mortalidade de 27,5% no primeiro grupo e de 24,9% no segundo grupo, conferindo um aumento de risco de 14% para o tratamento intensivo[17].

Há inúmeras diferenças entre o estudo de Van Den Berghe et al. e o estudo NICE-SUGAR. Uma diferença importante a ser ressaltada é a de que os objetivos dos estudos eram diferentes. No primeiro, o principal objetivo era demonstrar que, de fato, há benefício em controlar a glicemia. No segundo, o objetivo foi o estabelecimento de qual alvo glicêmico deve ser almejado para se ter me-

lhora de desfechos e segurança[18]. Ambos os estudos, portanto, têm papel crucial: o primeiro para chamar a atenção de que é importante controlar a glicemia e de que a hiperglicemia de estresse não é benéfica para o metabolismo, e o segundo para tentar elucidar qual o alvo glicêmico que se deve almejar a fim de não causar danos ao paciente.

Diante disso, novos alvos foram estabelecidos pelas sociedades internacionais, como a Associação de Diabetes Americana (Tabela 1)[19].

Monitoração

Recomenda-se que, no momento da internação, seja realizada uma aferição da glicemia do paciente, independentemente do seu *status* glicêmico prévio[20].

A aferição de glicemia capilar (GC) deve ser realizada em conformidade com o plano alimentar do paciente, conforme mostrado na Tabela 2, e sempre que houver suspeita de hipoglicemia. É importante ressaltar que a realização da GC em horários independentes de eventos de significado metabólico, como o consumo alimentar (p. ex., a cada 6 horas, como é uma prática relativamente comum), aumenta o risco de hipoglicemia e dificulta o controle glicêmico.

Tratamento

Paciente crítico

Insulinoterapia endovenosa é a maneira mais segura e efetiva de obter controle glicêmico no ambiente de unidade intensiva. Como a meia-vida da insulina administrada por essa via é curta, o aporte endovenoso permite ajustes rápidos de dose, necessários para se adequar à mudança de quadro clínico do paciente[21]. Também por não possibilitar ajustes glicêmicos rapidamente, os antidiabéticos orais não têm papel no tratamento da HH no doente crítico.

O tratamento com insulinização endovenosa deve ser realizado por meio de protocolos escritos ou computadorizados, adaptados ao serviço e com treinamento da equipe de saúde. Deve levar em consideração não apenas o valor glicêmico, mas também a variação glicêmica.

O algoritmo sugerido pelo serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) é adaptado de Trence et al.[22] e é realizado conforme mostra a Tabela 3.

Outro algoritmo bastante prático é o sugerido pelo Joslin Diabetes Center, transcrito na Tabela 4. A dose inicial pode ser 0,02 UI/kg/h[23].

A transição de terapia endovenosa para subcutânea deve ser feita simultaneamente com a introdução de alimentação oral, pois este esquema de insulinoterapia endovenosa não contempla o aumento glicêmico induzido pela refeição.

Não há uma recomendação segura e efetiva para essa transição. Uma forma prática para transição de endovenoso para subcutâneo está descrita no Quadro 2[24,25]. É fundamental manter a infusão de insulina até que a insulina subcutânea já esteja agindo. Assim, é importante conhecer o perfil de ação das insulinas (Tabela 5), estando atento para o início de ação de cada uma delas. Sugere-se manter a insulinoterapia endovenosa até 1 hora após a administração de insulina regular e 2 horas após a de NPH.

Paciente não crítico

Medicações orais devem ser descontinuadas durante a internação hospitalar, a não ser que esta internação seja de curta duração e com risco mínimo de piora clínica.

No paciente ambulatorial, diversas formas de insulinização podem ser realizadas. No paciente internado, no entanto, a insulinização requer flexibilidade para mudanças rápidas, de acordo com a condição do paciente.

A realização de "insulina conforme glicemia capilar de horário", também conhecida como "escala móvel", é uma prática muito antiga da medicina. Tão antiga quanto esta prática é a observação de que ela não funciona. Não há registro, desde 1963, de nenhum estudo demonstrando sua eficácia; pelo contrário, há inúmeras evidências de que esta é uma prática inadequada, devendo, portanto, ser abolida[26].

A maneira de mais fácil manejo e de eficácia maior é a insulinização basal (glargina, detemir ou NPH), associada a *bolus* prandial ou nutricional (regular, aspart, lispro ou glulisina) com correção ou suplementação, se necessário.

O conceito é simples. A insulina basal previne gliconeogênese e cetogênese, enquanto o *bolus* cobre a excursão glicêmica prandial. Esta combinação provê um programa flexível e ajustável de insulina, permitindo suspender a insulina nutricional quando necessário. A insulina de corre-

Tabela 1. Alvo glicêmico hospitalar, segundo a Associação de Diabetes Americana

	Alvo glicêmico (mg/dL)
Paciente crítico	140 a 180
Paciente não crítico	Pré-prandial < 140 2 horas pós-prandial < 180 Tentar manter todas as glicemias < 180

Tabela 2. Orientação de horários de aferição de glicemia capilar (GC)

Condição	Momento de aferição de GC
Dieta oral	GC pré prandial GC às 22 horas (vigilância de hipoglicemia ou hiperglicemia grave)
Jejum	GC a cada 4 ou 6 horas
Dieta enteral ou parenteral	GC a cada 4 ou 6 horas
Unidade de terapia intensiva	GC a cada 1 hora, podendo-se aumentar o intervalo quando glicemia estável

Tabela 3. Algoritmo sugerido pelo serviço de Endocrinologia do HCFMUSP

1. Dilui-se 100 UI de insulina regular em 100 mL de soro fisiológico							
2. Inicia-se no algoritmo A ou B							
3. Realiza-se GC a cada 1 hora:		• Se diminuição de GC < 60 mg/dL (quando glicemias maiores que 250 mg/dL) ir para próximo algoritmo • Se GC < 140 mg/dL 2 vezes voltar ao algoritmo anterior • Se queda > 100 mg/dL voltar ao algoritmo anterior					
4. Se paciente em jejum, acrescentar SG 5% 100 mL/h							
Algoritmo A		Algoritmo B		Algoritmo C		Algoritmo D	
GC (mg/dL)	U/h	GC (mg/dL)	U/h	GC (mg/dL)	U/h	GC (mg/dL)	U/h
< 70 mg/dL = hipoglicemia							
70 – 139	0	70 – 139	0	70 – 139	0	70 – 139	0
140 – 169	0,5	140 – 169	1,0	140 – 169	1,5	140 – 169	3,0
170 – 199	0,8	170 – 199	1,5	170 – 199	2,0	170 – 199	4,0
200 – 229	1,2	200 – 229	2,0	200 – 229	3,0	200 – 229	5,0
230 – 259	1,5	230 – 259	2,0	230 – 259	4,0	230 – 259	6,0
260 – 289	2,0	260 – 289	3,0	260 – 289	5,0	260 – 289	8,0
290 – 319	2,5	290 – 319	3,0	290 – 319	6,0	290 – 319	10,0
320 – 349	3,0	320 – 349	4,0	320 – 349	7,0	320 – 349	12,0
350 – 379	3,5	350 – 379	4,0	350 – 379	8,0	350 – 379	14,0
> 380	4,0	> 380	6,0	> 380	12,0	> 380	16,0

Tabela 4. Protocolo de insulinização endovenosa

< 100	Parar BIC, realizar G 50% 10 a 20 mL e checar GC a cada 30 minutos até > 140 mg/dL. Reiniciar BIC 50% da dose prévia							
GC atual (mg/dL)	GC prévia (mg/dL)							
	< 100	100 - 140	141 - 180	181 - 200	201 - 250	251 - 300	301 - 400	> 400
101 – 140	↓ BIC em 1 UI/h	↓ BIC em 25% ou 0,5 UI/h*		↓ BIC em 50% ou 2 UI/h*			↓ BIC em 75% ou 2 UI/h*	
141 – 180	Manter dose				↓ BIC em 50% ou 2 UI/h*			
181 – 200	↑ BIC em 1 UI/h	↑ BIC em 0,5 UI/h	↑ BIC em 25% ou 1 UI/h*		Manter dose		↓ BIC em 25% ou 2 UI/h*	
201 – 250	↑ BIC em 25% ou 2 UI/h*			↑ BIC em 25% ou 1 UI/h*			↑ BIC em 1UI/h*	Manter dose
251 – 300	↑ BIC em 33% ou 2,5 UI/h*		↑ BIC em 25% ou 1,5 UI/h*	↑ BIC em 25% ou 1 UI/h*	↑ BIC em 1 UI/h*	↑ BIC em 1,5 UI/h*	↑ BIC em 25% ou 2 UI/h*	Manter dose
301 – 400	↑ BIC em 40% ou 3 UI/h*							
> 400	↑ BIC em 50% ou 4 UI/h*							

* Qual for maior; GC = glicemia capilar; BIC = bomba de infusão contínua.

Quadro 2. Transição de insulina endovenosa para subcutânea

Passo 1: cálculo de DTD: dose de insulina utilizada nas últimas 6 horas × 4
Passo 2: 80% da DTD
Passo 3: divide-se em 50% basal e 50% *bolus*
Passo 4: estima-se a dose de correção ou suplementação

DTD = dose total diária.

ção ou suplementação objetiva controlar as variações glicêmicas inerentes às mudanças clínicas. Esta não deve ser confundida com a insulina utilizada em esquemas de "escala móvel", os quais são apenas reativos ao problema.

Há diversos esquemas propostos para a realização desta insulinização. Um exemplo que pode ser utilizado para iniciação da insulinização está demonstrado na Figura 1[27].

Tabela 5. Perfil de ação das insulinas

Tipo	Início de ação	Pico	Duração
Regular	30 – 60 min	2 – 4 horas	6 – 8 horas
Lispro/Aspart/Glulisina	5 – 15 min	1 – 2 horas	4 – 6 horas
NPH	1 – 2 horas	5 – 7 horas	13 – 18 horas
Glargina	1 – 2 horas	Sem pico	18 – 24 horas
Detemir	1 – 2 horas	Discreto pico 2 h	12 – 24 horas
Degludeca*	20 – 40 min	Não apresenta	> 42 horas

* Não há estudos envolvendo a insulina degludeca no âmbito hospitalar; deve-se lembrar que esta insulina demora 3 dias para atingir o equilíbrio, portanto, não deve ser iniciada quando se deseja controle glicêmico rápido.

Usuário de insulina domiciliar?
Não
Sim
Calcular dose total de insulina de uso domiciliar
Glicemia na admissão?
Alto risco de hipoglicemia?
Estratégia em 2 passos
Insulina pré-prandial 0,1 a 0,2 UI/kg
Cálculo de 0,2 a 0,5 UI/kg
Cálculo de 80 a 120% da dose domiciliar
Fora do alvo
Insulina basal 0,1 a 0,2 UI/kg

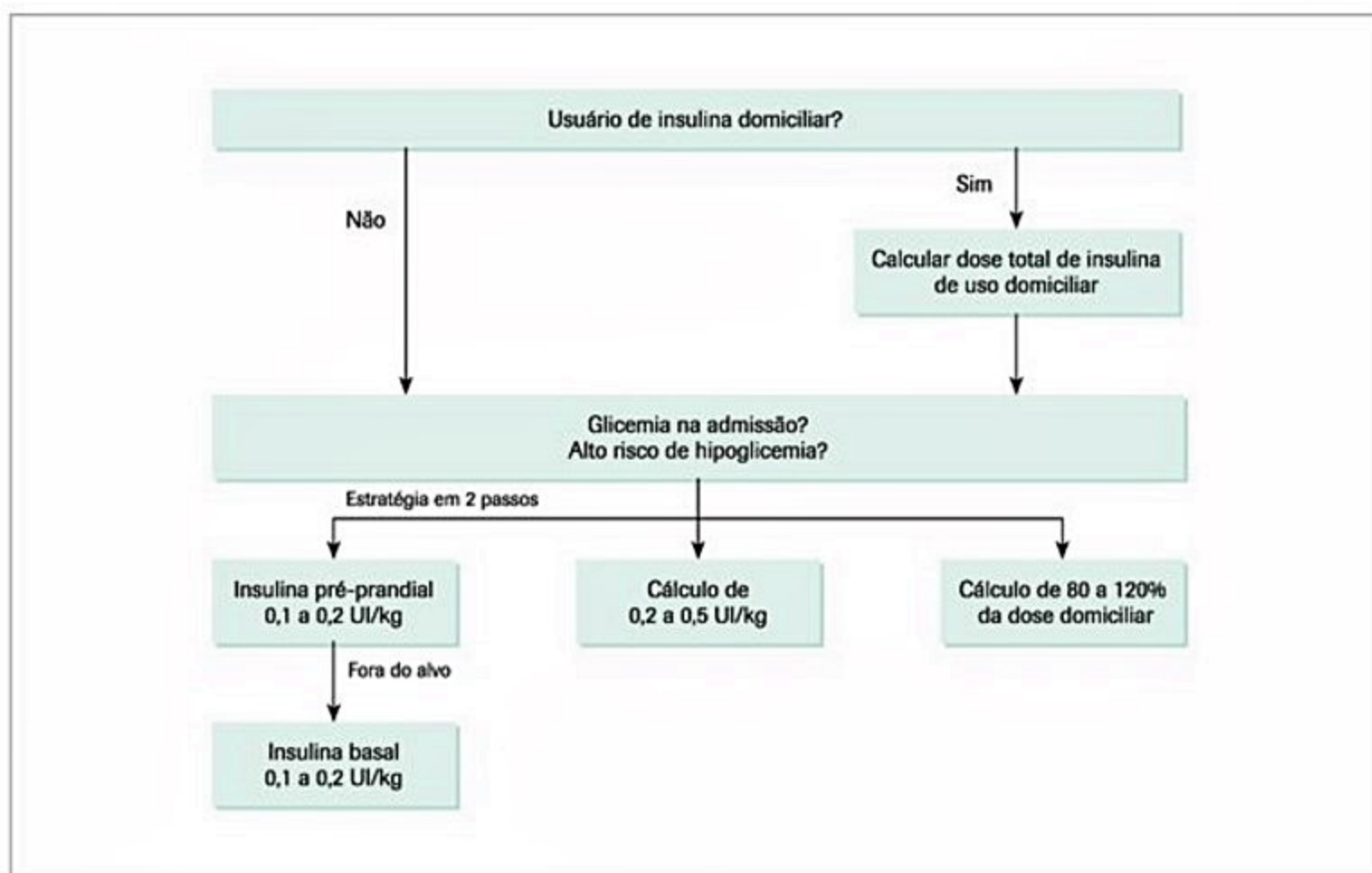



Figura 1. Cálculo da dose inicial de insulina no ambiente hospitalar.

O algoritmo se baseia nos fatores descritos a seguir.

Pacientes sem uso prévio de insulina

Para hiperglicemias graves (p. ex., maior que 300 mg/dL) e refratária ao tratamento subcutâneo, a insulinização endovenosa é uma maneira eficiente de controle glicêmico. Para hiperglicemias moderadas ou estáveis, pode-se realizar a insulinização subcutânea, de acordo com o peso do paciente, conforme a Tabela 6. A dose total é de 0,4 a 0,5 UI/kg, dividida em 50% para basal e 50% para *bolus*.

Para glicemias leves a moderadas, pode-se iniciar a insulinização com a estratégia de 2 passos: inicialmente realizar a insulinização prandial. Caso o alvo não seja atingido, associa-se a insulinização basal.

Pacientes com uso prévio de insulina

Em primeiro lugar, importante frisar que pacientes com diabete melito tipo 1 deverão sempre receber dose basal e em *bolus*. Para os demais pacientes, deve-se checar a adesão ao tratamento e o grau de controle domiciliar; a partir disso, calcular a dose total a ser utilizada. Esta dose deve ser dividida em 50% basal e 50% *bolus*, dividida nas refeições principais:

- Mau controle domiciliar: aumento de 10 a 20% da dose total.

- Bom controle domiciliar: manutenção da dose utilizada.

Pode-se estimar a distribuição da dose de insulina do paciente de acordo com a dose total utilizada, conforme demonstrado na Tabela 7. Nesta tabela, encontram-se os seguintes conceitos:

- Dose basal – a dose utilizada para regular a lipólise e a produção de glicose hepática.
- Dose fixa prandial – a dose utilizada para metabolizar a glicose proveniente da alimentação.
- Relação insulina:carboidrato – uma opção à dose fixa prandial:quantidade de carboidrato que está sendo ingerido que 1 UI de insulina irá metabolizar.
- Fator de correção – quantidade, em mg/dL, do excesso de glicemia que 1 UI de insulina irá diminuir.

É importante ressaltar que este modelo presta-se para o início da insulinização. A dose de insulina deve ser ajustada de acordo com os valores das glicemia capilar (GC) do paciente e com a sua ingesta alimentar. A GC de jejum é um bom indicativo para ajuste de dose da insulina basal (com exceção do paciente em nutrição enteral ou parenteral noturna). O ajuste da insulina glargina/detemir ou NPH noturna pode ser realizado a cada 24 a 48 horas até a glicemia de jejum de 120 a 140 mg/dL.

As GC pré-almoço e pré-jantar refletem, de uma maneira geral, os *bolus* das refeições anteriores. Para uma melhor caracterização, pode-se solicitar a aferição de GC 2 horas apos a refeição. A excursão glicêmica entre o pré e o pós-prandial não deve exceder 40 mg/dL.

Situações especiais

Uso de glicocorticoides

Assim como o aumento dos níveis circulantes de cortisol endógeno, a terapia com glicocorticoides também pode induzir HH. A diminuição da captação periférica e o aumento da produção hepática de glicose, entre outros motivos, são responsáveis pela hiperglicemia. Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de HH nos pacientes que fazem uso de glicocorticoides são: presença de DM, história familiar de DM, idade avançada e dose de glicocorticoide administrada[1].

O glicocorticoide administrado em dose única matinal provoca um aumento da glicemia após o almoço e ao entardecer[28]. Por isso, pode-se iniciar ou adicionar ao regime de insulina vigente a insulina NPH pela manhã (0,1 UI/kg a 0,4 UI/kg/dia) com o objetivo de fazer coincidir o pico desta dose de NPH com o máximo da ação da prednisona ou prednisolona. Além de insulina NPH, pode ser necessário usar insulina rápida às refeições (0,1 UI/kg/refeição)[24,28,29]. Na vigência de terapêutica com glicocorticoide, a necessidade de insulina prandial pode ser de até 70% do total.

Quando a administração do glicocorticoide ocorre de maneira endovenosa em pulso, ou seja, em dose muito elevada, a melhor maneira de controlar a hiperglicemia decorrente é por meio de insulinização endovenosa, da mesma forma como é realizado em unidade de terapia intensiva[29].

A programação de reduzir a dose do glicocorticoide permite um planejamento de dose de insulina e prevenção de hipoglicemia. Assim, sugere-se que a cada 50% de redução de dose de corticosteroide, diminua-se em 25% a dose da insulina[24].

Uso de nutrição enteral

A nutrição enteral é realizada via nasoenteral ou, de maneira menos frequente, via gastrostomia. A dieta enteral padrão contém 1 a 2 kcal/mL, em geral provenientes de proteínas, lipídios na forma de triglicerídios de cadeia longa e carboidratos, sendo que 55 a 60% das calorias provêm de carboidratos e têm um baixo teor de fibras. Nas novas fórmulas para diabete, parte dos carboidratos foi substituída por ácidos graxos (até 35% do total de calorias), fibras (10 a 15 g/L) e frutose. Aparentemente, estas novas fórmulas são menos hiperglicemiantes que as convencionais[30,31].

A administração de insulina nesta situação depende do regime de nutrição enteral proposto, conforme orientado na Tabela 8[24].

Tabela 6. Categorias para o tratamento inicial com insulina de acordo com peso e quadro clínico do paciente

Quadro clínico do paciente	Dose total de insulina
Paciente sem risco claro de hipoglicemia	0,4 a 0,5 UI/kg
Paciente com possível risco de hipoglicemia (idoso, insuficiência renal ou hepática)	0,2 a 0,3 UI/kg

Tabela 7. Distribuição de dose de insulina em pacientes hospitalizados com ingestão oral, baseada na dose de insulina total estimada

Dose total de insulina (UI)	Dose basal	Dose fixa prandial	Relação insulina:carboidrato (UI:g)	Fator de correção (1 UI a cada mg/dL acima de 150 mg/dL)
< 20	≤ 10	2-3	1:20	100
20 – 40	10 – 20	4 – 5	1:15	50
41 – 50	20 – 25	6 – 8	1:10	50
51 – 80	25 – 40	9 – 13	1:8	25
> 80	40+	14+	1:5	25

Tabela 8. Insulinização em nutrição enteral

Padrão da dieta	Basal	Nutricional	Suplementação
Contínua	NPH a cada 8 horas Glargina ou detemir a cada 12 ou 24 horas	-	Regular a cada 4 a 6 horas de acordo com GC
Intermitente	40% da DTD	60% da DTD, dividido nas refeições Preferência por insulina regular	Regular pré-prandial

Uso de nutrição parenteral (NPT)

Os fatores de risco para o desenvolvimento de HH em pacientes sem DM prévio que recebem NPT são: idade, gravidade da doença e taxa de glicose infundida[1].

O total calórico necessário para a maioria dos pacientes em unidade de terapia intensiva é de 20 a 25 kcal/kg/dia. A recomendação de macronutrientes consiste em, ao menos, 2 g/kg/dia de glicose, 0,7 a 1,5 g/kg/dia de emulsão lipídica e 1,3 a 1,5 g/kg/dia de aminoácidos (calculados para peso ideal). O uso de uma quantidade maior que 4 mg/kg/min de glicose tem um alto valor preditivo para hiperglicemia em pacientes não diabéticos[31].

Pode-se tentar reduzir este risco de hiperglicemia por NPT limitando-se a glicose infundida a 150 g/dia, o que é suficiente para manutenção das atividades metabólicas celulares. Outras formas já estudadas para redução da hiperglicemia por NPT foram a suplementação de glutamina e de crômio à NPT. A glutamina é um aminoácido abundante no músculo, que atenuaria a hiperglicemia proveniente dos lipídios. Já se observou uma redução de 54% da necessidade de insulina para o manejo da hiperglicemia com o uso de soluções suplementadas com glutamina, quando comparadas às soluções padrão. O uso de soluções suplementadas com glutamina foi capaz de reduzir a necessidade de insulina em 54%. Do mesmo modo, a adição de crômio pode ser também uma opção para situações de extrema resistência à insulina[31].

Nos indivíduos com DM2 prévio que não faziam uso de insulina, a grande maioria irá necessitar de insulina para controlar sua glicemia, chegando a doses de 100 UI/dia. Naqueles indivíduos que já faziam uso de insulina, chega-se a observar um aumento de 225% da dose prévia de insulina utilizada. A probabilidade de aumento de dose depende principalmente da gravidade da doença e da quantidade de dieta infundida, não tendo influência a terapia pré-admissão, a idade do paciente e o tipo de NPT (cíclica ou contínua)[32].

Não há consenso se a insulinização em pacientes em NPT deve ser realizada em bolsa separada ou na mesma bolsa da NPT; de qualquer forma, independentemente da opção escolhida, pode-se calcular, para NPT que contenha 150 a 300 g de carboidratos, a seguinte dose de insulina[31]:

- Para pacientes com DM: iniciar com 1 UI de insulina para cada 10 g de glicose, com aumento gradual de 0,5 UI/10 g de dextrose se a glicemia alvo não for atingida.
- Para pacientes sem DM com hiperglicemia: iniciar com 1 UI de insulina para cada 20 g de dextrose, com aumento gradual de 1 UI/15 g de glicose se a glicemia-alvo não for atingida.

Outra forma prática que pode ser utilizada para início de dose de insulina em NPT está descrita na Quadro 3[33].

Diálise

Diabete é a principal causa de insuficiência renal crônica (IRC) e a combinação diabetes e IRC não é infrequente em ambiente hospitalar. A uremia confere ao paciente com IRC terminal um aumento importante da resistência à insulina. Por outro lado, nestes pacientes, a meia-vida da insulina é aumentada, tornando o controle glicêmico estrito muito difícil[34].

A terapia de hemodiálise resulta, por um lado, em uma melhora da sensibilidade à insulina, mas também em um melhor *clearance* da insulina, com flutuações glicêmicas bastante grandes entre os períodos antes e durante/após a diálise.

Até o presente momento, não há estudos que orientem como realizar o controle glicêmico de pacientes hospitalares que necessitam de diálise e que apresentam HH. Mesmo em pacientes ambulatoriais, ainda não há uma recomendação sobre como deve ser feito o ajuste de dose de insulina nos pacientes diabéticos. Recentemente, foi demonstrado que, no dia seguinte à diálise, ocorre uma diminuição de 25% da necessidade de insulina basal, quando comparado à véspera da diálise, sem alteração na dose de *bolus*[35].

A dose de insulina nos dias de diálise depende do tipo de dialisado: se contém ou não glicose.

Como portadores de IRC têm alto risco de hipoglicemia, sugere-se seguir as seguintes recomendações[29]:

- Em paciente com *clearance* de creatinina < 45 mL/min, calcular a dose total de insulina em 0,25 UI/kg, me-

Quadro 3. Insulinização em nutrição parenteral

Passo 1: uso de protocolo de insulinização endovenosa
Passo 2: calcula-se a DTD
Passo 3: coloca-se, no 2º dia, na bolsa da nutrição parenteral, 80% da DTD
Passo 4: acrescentam-se doses de correção com insulina regular subcutânea a cada 4 ou 6 horas (p. ex., 1 UI a cada 50 mg/dL acima de 150 mg/dL)

tade como basal e o restante dividido nos *bolus* antes das refeições.

- Pode-se utilizar uma dose única de insulina NPH pela manhã em pacientes com IRC terminal.
- Considerar diminuir a dose basal da insulina em 25% no dia da diálise.

Hipoglicemia e variabilidade glicêmica

Hipoglicemia é definida como uma glicemia < 70 mg/dL. Inúmeros estudos mostraram que pacientes que apresentam hipoglicemia no período de hospitalização têm maior mortalidade, independentemente da gravidade de seu quadro clínico[36], além de maior tempo de internação[37].

Sendo assim, no paciente internado, é muito importante identificar aquele em risco de hipoglicemia (Quadro 4), além de ter disponíveis e acessíveis para toda equipe de atendimento protocolos específicos para tratamento de hipoglicemia (Tabela 9).

Por fim, o médico deve estar atento para controles glicêmicos muito bons. O paciente, com o evoluir da internação e melhora da condição clínica, terá menor estresse metabólico. Convém, neste paciente, reduzir a dose de insulina utilizada.

A presença de grande variabilidade glicêmica também se mostrou um fator de pior prognóstico e maior mortalidade em ambiente intensivo. Quanto maior esta variabilidade, mesmo naqueles pacientes que se apresentam euglicêmicos no início, pior o desfecho, devendo-se, portanto, evitar elevações ou quedas abruptas de glicemia[38,39].

Alta hospitalar

O paciente que apresenta HH deve ter, em sua programação de alta, orientações relacionadas à prática do autocuidado em diabetes.

Há três cenários possíveis para este paciente[40]:

1) Pacientes com DM recém-diagnosticado: o tratamento deve ser baseado na gravidade da doença e em protocolos de tratamento ambulatorial.

2) Pacientes com DM prévio com bom controle glicêmico anterior: pode-se manter o tratamento utilizado previamente à internação.

3) Pacientes com DM prévio com controle glicêmico inadequado: deve-se intensificar o tratamento, seja com aumento de dose ou adição de novos agentes orais, seja pela adição de insulinoterapia.

Para aqueles que deverão usar insulina pela primeira vez, o treinamento deverá ser iniciado idealmente dias antes da alta, a fim de conferir ao paciente maior confiança no seu uso[25]. O Quadro 5 define alguns aspectos educacionais que podem ser abordados durante a hospitalização[40].

Por fim, é importante lembrar que os pacientes que apresentam HH sem DM prévio devem ser seguidos cuidadosamente e orientados quanto a modificações even-

Quadro 4. Fatores de risco para hipoglicemia no hospital
Paciente sem uso prévio de insulina
Diminuição de dose ou suspensão de glicocorticoide
Uso de sulfonilureias, glinidas e insulinas mistas
Baixo peso (IMC < 18,5)
Mudança no aporte calórico
DM tipo 1
Comorbidades como gastroparesia, insuficiência suprarrenal, renal, cardíaca e hepática
Uso de "escala-móvel"
Vômitos
Diminuição da capacidade do paciente de reportar sintomas

Quadro 5. Aspectos relacionados à prática do autocuidado que devem ser abordados no hospital
Entendimento geral sobre a doença e a base de seu tratamento
Habilidade em tomar medicações orais e injetáveis corretamente
Noções básicas de alimentação adequada
Noções básicas sobre resultados de exames
Habilidade em reconhecer e tratar hipoglicemia
Noções básicas sobre rastreamento de complicações crônicas

Tabela 9. Protocolo para correção da hipoglicemia (< 70 mg/dL) em paciente não crítico

Condição do paciente	Conduta
Paciente alerta e capaz de se alimentar	Oferecer 15 a 20 g de carboidrato simples (p. ex., 1 colher de sopa de açúcar)
Paciente alerta em jejum ou incapaz de se alimentar	Dextrose 50% 20 mL endovenoso em *bolus*. Após, iniciar dextrose 5% diluído em água a 100 mL/h
Paciente com alteração de nível de consciência com acesso venoso	Dextrose 50% 25 mL endovenoso em *bolus*. A seguir, iniciar dextrose 5% diluída em água a 100 mL/h
Paciente com alteração de nível de consciência sem acesso venoso	Glucagon 1 mg intramuscular (no máximo 2 vezes no mesmo episódio)
Checar glicemia capilar a cada 15 minutos e repetir a ação até que esteja maior que 80 mg/dL	

tuais de estilo de vida se necessárias, pois têm risco relativo de desenvolver DM em 5 anos de até 5,6 vezes[41].

O protocolo para tratamento de hiperglicemia do paciente não crítico estará disponível para uso no ambiente do hospital em forma de aplicativo no site do serviço de endocrinologia e metabologia a partir de 15 de novembro de 2015 (http://www.endocrinologiausp.com.br).

Agradecimentos

O protocolo para tratamento de hiperglicemia do paciente não crítico estará disponível para uso no ambiente do hospital em forma de aplicativo no site do Serviço de Endocrinologia e Metabologia a partir de 15 de novembro de 2015 (www.endocrinologiausp.com.br).

Agradecemos à equipe de Hiperglicemia Hospitalar do HCFMUSP que busca a realização de um protocolo de excelência, com visão educacional e assistencial e da qual temos muita honra em participar. A equipe é composta por: Ana Claudia Latronico, Marcia Nery, Simão Lottenberg, Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima, Sharon Nina Admoni, Priscilla Cukier, Augusto Santomauro, Priscila Sales, Leila Suemi, Gustavo Daher, Rodrigo Bomeny, Melina Pinto.

Referências bibliográficas

1. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care. 2004;27(2):553-91.
2. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. The Lancet. 2009:1798-807.
3. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care. 2013;36(4):1033-46.
4. Bernard C. Leçons sur les phénomênes de la vie communs aus animaux et aux vêgêtaux. J.B.B.e. Fils, Editor. 1878: Paris.
5. Van Den Berghe G, How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? J Clin Invest. 2004:1187-95.
6. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. Critical Care Clinics. 2001:107-24.
7. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(3):978-82.
8. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. JAMA. 2002:2579-88.
9. Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. J Parenter Enteral Nutr. 1998;22(2):77-81.
10. Kersten JR, Schmeling TJ, Orth KG, Pagel PS, Warltier DC. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. Am J Physiol. 1998;275(2 Pt 2):H721-5.
11. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke. 2001; 32(10):2426-32.
12. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 2001; 345(19):1359-67.
13. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med. 2006;354(5):449-61.
14. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH et al. Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. Crit Care Med. 2008;36(12):3190-7.
15. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008;358(2):125-39.
16. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. Intensive Care Med. 2009;35(10):1738-48.
17. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360(13):1283-97.
18. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, Hermans G, Wilmer A, Bouillon R et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3163-70.
19. Association AD. Standards of medical care in diabetes –2013. Diabetes Care. 2013:S11-66.
20. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):16-38.
21. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Endocr Pract. 2009;15(4):353-69.
22. Trence DL. The rationale and management of hyperglycemia for in--patients with cardiovascular disease: time for change. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003:2430-7.
23. http://www.joslin.org/docs/Inpatient_Guideline_10-02-09.pdf.
24. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols hyperglycemia in non-ICU. Endocr Pract. 2010:1-37.
25. Magaji V, Johnston JM. Inpatient management of hyperglycemia and diabetes. Clinical Diabetes. 2011:1-7.
26. Hirsch IB. Sliding scale insulin--time to stop sliding. JAMA. 2009:213-4.
27. Moore J, Dungan KM. Glycemic variability and glycemic control in the acutely ill cardiac patient. Heart Failure Clinics. 2012;8(4):523-38.
28. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jun;96(6):1789-96.
29. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. Current Diabetes Reports. 2013;13(1):114-20.
30. Coulston AM. Enteral nutrition in the patient with diabetes mellitus. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2000:11-5.
31. Gosmanov A, Umpierrez G. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. Current Diabetes Reports. 2013;13(1):155-62.
32. Park RH, Hansell DT, Davidson LE, Henderson G, Legge V, Gray GR. Management of diabetic patients requiring nutritional support. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1421778 Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.). Nutrition. 1992;8(5):316-20.
33. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997:631-45.
34. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2005;45(2):275-80.
35. Sobngwi E, Enoru S, Ashuntantang G, Azabji-Kenfack M, Dehayem M, Onana A et al., Day-to-day variation of insulin requirements of patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis. Diabetes Care. 2010;33(7):1409-12.
36. Hermanides J, Bosman RJ, Vriesendorp TM, Dotsch R, Rosendaal FR, Zandstra DF et al. Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. Crit Care Med. 2010;38(6):1430-4.

37. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. Diabetes Care. 2009;32(7):1153-7.
38. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. Critical Care Medicine. 2008:3008-13.
39. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. Crit Care Med. 2010; 38(3):838-42.
40. Peterson G. Transitioning from inpatient to outpatient therapy in patients with in-hospital hyperglycemia. Hospital Practice. 2011;39(4):87-95.
41. Gornik I, Vujaklija-Brajkovic A, Renar IP, Gasparovic V. A prospective observational study of the relationship of critical illness associated hyperglycaemia in medical ICU patients and subsequent development of type 2 diabetes. Crit Care. 2010;14(4):R130.

27 Complicações Hiperglicêmicas Agudas do Diabete Melito em Adultos

Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima
Maria Lúcia C. C. Giannella
Marcia Nery

SUMÁRIO

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) são duas complicações hiperglicêmicas agudas do diabetes melito (DM), ainda hoje bastante graves. O melhor conhecimento da patogênese, o diagnóstico precoce e a maior uniformidade da conduta terapêutica nas últimas décadas possibilitaram declínio da morbimortalidade por tais condições.

Epidemiologia

A incidência de CAD continua aumentando e varia entre 13 e 15 por 1.000 pacientes internados com DM tipo 1, segundo dados epidemiológicos do Reino Unido e da Suécia. Um estudo norte-americano mostrou que a incidência variava com a idade, sendo de 13,4 por 1.000 internações de pacientes com menos que 30 anos de idade[1]. Houve aumento de 35% das admissões hospitalares por CAD entre 1996 e 2006 nos Estados Unidos, sendo a maioria dos pacientes com idade entre 18 e 44 anos (56%), dois terços eram portadores de DM tipo 1 e um terço, de DM tipo 2[2]. No Brasil, há poucos dados epidemiológicos quanto à incidência de CAD[3]. O *Brazilian Type 1 Diabetes Study Group* mostrou que em torno de 42% dos pacientes têm o diagnóstico de DM tipo 1 com apresentação clínica de CAD. Neste estudo, a prevalência de CAD mostrou-se maior em crianças mais jovens de famílias de baixa renda[4].

Quanto ao EHH, a incidência é mais difícil de determinar, por conta da falta de estudos populacionais na literatura mundial. Estima-se que corresponda a aproximadamente 1% de todas as admissões de pacientes com DM. O EHH é mais comum em idosos, especialmente naqueles dependentes de outras pessoas para a realização de suas atividades diárias[5].

A taxa de mortalidade das emergências hiperglicêmicas já foi bastante alta e está declinando ao longo dos anos, em razão do melhor conhecimento de sua patogênese e da maior uniformidade da conduta terapêutica. Em centros especializados, a taxa de mortalidade dos pacientes com CAD é menor que 1% em adultos, mas esta taxa pode ser maior que 5% em idosos e pacientes que apresentem outras doenças graves concomitantes. A morbimortalidade por CAD ainda permanece alta em países em desenvolvimento, como no Quênia (África), cuja incidência é em torno de 80 por 1.000 admissões de pacientes com DM e a taxa de mortalidade é de 30%. A taxa de mortalidade dos pacientes com EHH ainda é alta, variando de 5 a 20% nos países desenvolvidos[1].

Patogênese e diagnóstico

Em todos os pacientes com hiperglicemia importante, especialmente se bastante doentes ou altamente sintomáticos, a CAD e o EHH devem ser suspeitados.

A CAD é reconhecida pela tríade hiperglicemia, cetose e acidose metabólica com ânion *gap* elevado, e afeta principalmente os pacientes portadores do DM tipo 1, mas também pode ocorrer em pacientes com DM tipo 2. A CAD é causada pela diminuição importante de ação e/ou da concentração sérica de insulina e pela elevação de hormônios contrarreguladores, como o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio do crescimento (GH). Ambos os mecanismos levam à hiperglicemia, que decorre dos aumentos na gliconeogênese (formação de

glicose a partir da quebra de precursores não glicídicos, como proteínas e lipídios), na glicogenólise e na utilização periférica diminuída de glicose. A liberação de ácidos graxos livres na circulação e sua oxidação posterior, no fígado, geram os corpos cetônicos (ácido beta-hidroxibutirato, acetoacetato e acetona), que podem ser detectados no sangue e na urina.

A hiperglicemia e a consequente glicosúria induzem diurese osmótica, causando déficit de água (desidratação) e desequilíbrio eletrolítico (sódio, potássio, cloro, cálcio e fósforo). A deficiência de insulina leva à saída de potássio para o compartimento extracelular, que é agravada ainda mais pela acidose. O diagnóstico de CAD requer glicemia acima de 250 mg/dL, pH sanguíneo menor que 7,30 e valor de bicarbonato sérico menor ou igual a 18 mEq/L.

A patogênese do EHH não é tão bem esclarecida quanto à da CAD, mas postula-se que ele seja causado por concentrações plasmáticas de insulina inadequadas para permitir a utilização de glicose pelos tecidos sensíveis ao hormônio, mas suficientes (avaliado pela determinação de peptídeo C residual) para impedir a lipólise e a subsequente cetogênese. É caracterizado por grande elevação da concentração plasmática de glicose, hiperosmolaridade e pouca ou nenhuma cetose. A glicemia frequentemente ultrapassa 1.000 mg/dL e a osmolalidade sérica pode atingir 380 mOsm/kg.

Os critérios diagnósticos de CAD e do EHH estão resumidos na Tabela 1.

Ambos os tipos de emergência hiperglicêmica são associados à glicosúria, que leva à diurese osmótica, com perda de água, sódio, potássio e outros eletrólitos.

A CAD e o EHH diferem entre si pela magnitude da desidratação e pelo grau de cetose (e consequente acidose metabólica).

Fatores desencadeantes

Há uma vasta lista de fatores precipitantes, que podem ser divididos de acordo com o grau de deficiência de insulina, sendo que os principais são a insulinoterapia inadequada e as infecções (Quadro 1). A deficiência absoluta de insulina pode ser observada em casos de DM recém-diagnosticado (primodescompensação diabética), além daqueles em que há omissão ou inadequação da insulinoterapia. Já a deficiência relativa pode ocorrer em doenças agudas (infecções, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, hemorragia gastrointestinal, pancreatite aguda, tromboembolismo pulmonar, traumas, queimaduras e outras, em especial quando acompanhadas de desidratação) e uso de drogas hiperglicemiantes (por induzir resistência à insulina ou diminuição de sua secreção).

Cabe salientar que indivíduos idosos com DM recém-diagnosticado (especialmente aqueles residentes em asi-

Quadro 1. Fatores desencadeantes da cetoacidose diabética e do estado hiperglicêmico hiperosmolar
Infecções: pneumonia, infecção urinária, sepse, celulite, sinusite, meningite e gastroenterite
Tratamento irregular (tratamento inadequado, como omissão de doses de insulina ou falha da bomba de insulina, ou não aceitação do tratamento)
Primeira descompensação
Processos abdominais: pancreatite, colecistite, apendicite, vômitos intensos, diarreia, isquemia mesentérica
Doenças vasculares: infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral
Uso de medicamentos e drogas hiperglicemiantes: corticosteroides, alfa e betabloqueadores, diuréticos, simpatomiméticos (p. ex., dobutamina e terbutalina), fenitoína, antipsicóticos (p. ex., clorpromazina, clozapina, olanzapina), inibidores de protease, somatostatina e análogos, glucagon, interferon, diazóxido, pentamidina, álcool, cocaína
Doenças preexistentes: síndrome de Cushing, acromegalia, tireotoxicose, insuficiência renal, feocromocitoma
Outros: gestação, cirurgia, grandes queimados, diálise peritoneal, trauma, choque, desidratação grave

Tabela 1. Critérios diagnósticos da cetoacidose diabética e do estado hiperosmolar hiperglicêmico de acordo com a American Diabetes Association (2006)

Variável	Cetoacidose diabética			Estado hiperglicêmico hiperosmolar
	Leve	Moderada	Grave	
Glicemia (mg/dL)	> 250	> 250	> 250	> 600
pH arterial	7,25-7,30	7,00-7,25	< 7,00	> 7,30
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15-18	10-15	< 10	> 15
Cetonúria	Positiva	Positiva	Positiva	Fracamente positiva
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva	Fracamente positiva
Osmolalidade efetiva (mOsm/kg)	Variável	Variável	Variável	> 320
Ânion *gap*	> 10	> 12	> 12	< 12
Nível de consciência	Alerta	Alerta/sonolento	Estupor/coma	Estupor/coma

los ou casas de repouso) ou idosos sabidamente portadores de DM e que estão inconscientes ou incapacitados para ingerirem líquidos têm maior risco para desenvolver o EHH.

O reconhecimento dos fatores precipitantes é bastante importante no manejo de ambas as emergências hiperglicêmicas.

Quadro clínico

O processo de instalação do EHH geralmente se desenvolve durante dias ou semanas, enquanto o quadro de CAD tende a evoluir muito mais rapidamente, e pode resultar em sinais e sintomas de hiperglicemia e de desidratação não tão marcantes como no EHH.

Tanto na CAD quanto no EHH, podem-se observar os sintomas mais típicos de hiperglicemia: poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento.

Na CAD, observam-se sinais e sintomas decorrentes da acidose metabólica e da cetose, como taquicardia, taquipneia com respiração de Kussmaul, dor abdominal (em crianças principalmente, podendo simular abdome agudo), hálito cetônico, náuseas, vômitos, alteração do estado mental (podendo chegar ao coma em torno de 10% dos casos).

Comparado a CAD, no EHH podem-se observar sinais de desidratação mais grave (mucosas secas, menor turgor da pele, taquicardia, hipotensão postural e até choque hipovolêmico), hiperglicemia mais acentuada, sintomas neurológicos mais frequentes e mais graves (letargia, obnubilação e até coma).

Em resumo, um caso típico de CAD é o paciente jovem com DM tipo 1 que deixa de usar a insulina prescrita ou que está passando por um estresse agudo (p. ex., infecção). Já o EHH pode ser exemplificado com um caso de um paciente idoso acamado, portador de DM tipo 2, com desidratação grave causada por diarreia aguda e com acesso restrito a líquidos.

Exames laboratoriais

A avaliação inicial de um paciente com suspeita de CAD ou EHH deve incluir, além de uma boa anamnese e exame físico completo para diagnóstico de condições desencadeantes, os seguintes exames: glicemia, ureia, creatinina, sódio, potássio, cloro e outros eletrólitos séricos, corpos cetônicos na urina e/ou no sangue, hemograma, gasometria arterial, urina tipo I, eletrocardiograma e radiografia de tórax. Além disso, o ânion *gap* e a osmolalidade plasmática efetiva devem ser calculados (Figura 1).

Outros exames podem ser necessários, de acordo com a suspeita clínica, como hemoculturas, urocultura, análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), teste de gravidez, enzimas hepáticas, amilase, entre outros.

A hiperglicemia é critério diagnóstico de CAD e EHH. Aproximadamente 10% dos pacientes com CAD podem apresentar “CAD euglicêmica”, com glicemias menores ou iguais a 250 mg/dL. Isso pode decorrer de uma combinação de fatores, como o tratamento com insulina pouco antes da chegada ao hospital, pausa alimentar, vômitos, gestação e depressão.

Os três corpos cetônicos produzidos na CAD são: o ácido beta-hidroxibutirato, o acetoacetato e a acetona. O ácido beta-hidroxibutirato é o corpo cetônico mais abundante, principalmente na CAD grave. O método de dosagem mais utilizado, na maioria dos laboratórios, é a reação com o nitroprussiato de sódio, tanto no sangue quanto na urina. Este reage principalmente com o acetoacetato e com a acetona, ou seja, com os corpos cetônicos não predominantes. Alguns pacientes com CAD grave, no início, podem ter resultado falsamente negativo se os corpos cetônicos forem mensurados por este método. No decorrer do tratamento da CAD, o beta-hidroxibutirato é convertido a acetoacetato e a reação com o nitroprussiato pode se tornar fortemente positiva no período de recuperação da CAD. A medida direta do beta-hidroxibutirato no sangue, inclusive por meio de fitas reagentes de modo semelhante à glicemia capilar, já está disponível e é bastante útil para o diagnóstico e seguimento da CAD. Quanto aos corpos cetônicos na urina (cetonúria), estes podem ser detectados com o uso de fitas reagentes contendo nitroprussiato, porém o beta-hidroxibutirato também não é detectado por este método.

A maioria dos pacientes com emergências hiperglicêmicas apresenta leucocitose proporcional à concentração de corpos cetônicos sanguíneos, não necessariamente indicando processo infeccioso. Em geral, leucocitose maior que 25.000/mm³ pode sugerir infecção ativa.

A concentração de sódio geralmente se apresenta diminuída, em decorrência do fluxo osmótico de água do espaço intra para o extracelular por causa do estado hiperglicêmico, e menos frequentemente, o sódio sérico pode estar falsamente reduzido por causa de hipertrigliceridemia grave. Para avaliar a gravidade do déficit de sódio e água, o sódio sérico pode ser corrigido, adicionando-se 1,6 mEq/dL ao sódio medido para cada 100 mg/dL de glicemia acima de 100 mg/dL.

Antes do início do tratamento, a concentração de potássio sérico pode estar elevada por causa da saída deste íon para o meio extracelular, em virtude da deficiência

Ânion *gap* (AG) = [Na^+ em mEq/L]) - {[Cl^- em mEq/L] + [HCO_3^- em mEq/L]}, (AG normal: < 10-12 mEq/L)

Osmolalidade efetiva (Osm) em mOsm/kg = (2 x [Na^+ em mEq/L]) + ([glicemia em mg/dL] /18), Osm normal: 285 a 295 mOsm/kg.

Figura 1. Cálculo de ânion *gap* e da osmolalidade efetiva.

de insulina, da hipertonicidade e da acidose metabólica, apesar de o paciente apresentar depleção deste íon em consequência das perdas urinárias. Essa elevação tende a ser revertida durante o tratamento insulínico e as concentrações de potássio diminuem, necessitando reposição ao longo do tratamento. Os pacientes que já se apresentam com potássio sérico no limite inferior ou abaixo da normalidade ao diagnóstico têm deficiência grave de potássio corpóreo total e necessitam de monitoração cardíaca cuidadosa e reposição vigorosa deste íon, pois o tratamento da CAD poderá diminuir ainda mais as concentrações de potássio e provocar uma arritmia cardíaca.

As concentrações de amilase podem estar elevadas na maioria dos pacientes com CAD, mas isso pode ser proveniente de fontes não pancreáticas, como a glândula parótida. A determinação da lipase pancreática pode ser útil para o diagnóstico diferencial com pancreatite. Contudo, é importante ressaltar que a lipase também pode estar elevada na CAD. Dor abdominal e elevação de amilase e enzimas hepáticas são geralmente observadas com mais frequência na CAD do que no EHH.

Diagnóstico diferencial

Outras causas de cetose, além da diabética, são a cetose de jejum e a cetoacidose alcoólica, que podem ser distinguidas da CAD pela anamnese e pela concentração de glicose plasmática, que varia desde moderadamente elevada (raramente maior que 250 mg/dL) até hipoglicemia. A cetoacidose alcoólica pode resultar em acidose grave, mas isto raramente ocorre na cetose de jejum, em que a concentração de bicarbonato geralmente não é inferior a 18 mEq/L.

A CAD precisa, também, ser diferenciada de outras causas de acidose metabólica com elevação do ânion *gap*, incluindo a acidose lática, a ingestão de drogas como os salicilatos, metanol, etilenoglicol e paraldeído, e a insuficiência renal crônica (que tipicamente é mais uma acidose hiperclorêmica do que propriamente uma acidose com ânion *gap* elevado). Histórias clínicas de intoxicações prévias por drogas ou de uso de metformina devem ser consideradas. A análise do lactato, do salicilato e do metanol no sangue podem ser úteis nessas situações. A intoxicação por etilenoglicol é sugerida pela presença de oxalato de cálcio e cristais de hipurato na urina. A ingestão de paraldeído é notada pelo forte odor deste composto na respiração.

Para o diagnóstico diferencial de EHH, naqueles casos de estupor ou coma em pacientes diabéticos na ausência de uma elevação efetiva da osmolalidade (≥ 320 mOsm/kg), é necessária a investigação de outras causas de rebaixamento do nível de consciência.

Tratamento

Os princípios do tratamento da descompensação diabética (Figura 2) são:

1) Hidratação — corrigir o déficit hídrico.
2) Insulinoterapia — corrigir a hiperglicemia e a cetose.
3) Correção dos déficits eletrolíticos – é fundamental monitorar cuidadosamente o potássio.
4) Reposição de bicarbonato (necessário apenas na CAD grave).
5) Diagnóstico e tratamento dos fatores precipitantes.

Hidratação

O objetivo da hidratação é expandir os volume intra e extravascular e restaurar a perfusão renal. Recomenda-se ter cautela com a velocidade e o volume de hidratação em pacientes com insuficiência cardíaca.

1) Se o paciente tiver desidratação grave, deve-se administrar soro fisiológico (NaCl 0,9%) 1 L/hora, até atingir grau leve de desidratação. Neste caso, passar para o item 2. No caso de choque cardiogênico, deve-se considerar o uso de vasopressores.

2) No paciente com desidratação leve e sem comprometimento cardíaco:

- Iniciar com soro fisiológico (SF) – 15 a 20 mL × kg peso-1 × hora-1 ou mais na primeira hora (média de 1.000 mL a 1.500 mL na primeira hora).

3) Após o item 2:

- Se sódio sérico corrigido for normal ou alto: 250 a 500 mL/h de solução de NaCl 0,45% (adicionar 500 mL de água destilada em 500 mL de SF para preparar a solução) até glicemia alcançar 200 a 250 mg/dL. O sódio sérico deve ser corrigido para a hiperglicemia: para cada 100 mg/dL de glicemia acima de 100 mg/dL, deve-se adicionar 1,6 mEq/L ao valor do sódio medido.
- Se sódio sérico corrigido for baixo: administrar SF (com velocidade de infusão de 250 a 500 mL/h) até glicemia alcançar 200 a 250 mg/dL.

4) Após o item 3:

- 150 a 250 mL/h de solução que contenha glicose e NaCl 0,45% [exemplo: 500 mL de soro glicosado (SG) 5% em 500 mL de SF].

Insulinoterapia

A insulinoterapia (insulina regular) intravenosa (IV) é realizada concomitantemente com a hidratação IV, exceto nos casos de hipocalemia, hipoglicemia e hipotensão. Antes de iniciar a infusão da insulina, deve-se desprezar 50 mL da solução no equipo para evitar a ligação da insulina ao plástico.

Os princípios da insulinoterapia IV na descompensação hiperglicêmica são:

1) Observar a concentração sérica de potássio (não iniciar a insulinoterapia se K+ < 3,3 mEq/L).
2) Administrar 0,1 UI de insulina regular/kg em *bolus* IV.
3) Após o item 2, manter infusão venosa contínua na taxa de 0,1 UI/kg de peso/hora (alternativa é iniciar com 0,14 UI/kg/h sem o *bolus* inicial), que deverá ser dobrada caso a queda esperada da glicemia não ocorra (entre 50 e 70 mg/dL/hora). Entretanto, caso a queda da glicemia seja muito rápida (> 100 mg/dL/h), diminuir pela

metade a infusão de insulina. Para preparar a solução de insulina, uma sugestão é diluir 50 unidades de insulina regular em 500 mL de soro fisiológico, o que corresponde a 0,1 unidade de insulina/mL de solução. No início da infusão, é importante desprezar de 30 a 50 mL dela, que podem permanecer no equipo de soro.

4) Se a glicemia diminuir para 200 mg/dL na CAD ou 300 mg/dL no EHH: continuar a infusão IV de 0,05 a 0,1 U/kg/hora ou administrar 0,1 UI/kg de insulina de ação rápida subcutânea (SC) a cada 2 horas para manter a glicemia entre 150 e 200 mg/dL até os critérios de resolução da CAD ou do EHH.

Nos casos de CAD leve ou moderada (Tabela 1), uma alternativa a este esquema é administrar *bolus* inicial de 0,3 UI/kg de insulina regular ou outra insulina de ação rápida (½ IV, ½ SC) e 0,2 UI/kg SC, 1 hora depois. Em seguida, manter 0,2 UI/kg a cada 2 horas SC. Se não houver queda de 50 a 70 mg/dL/hora, dobrar a dose de insulina SC.

São considerados critérios para resolução da CAD:

1) Glicemia controlada (menor que 200 mg/dL).
2) pH arterial > 7,30.
3) Bicarbonato arterial · 18 mEq/L.

Para o EHH, considera-se controle:

1) Glicemia menor que 300 mg/dL.
2) Osmolalidade plasmática √ 315 mOsm/kg.
3) Paciente com nível de consciência recuperado (alerta).

A transição da insulina IV para SC deve ser gradual. Uma vez que a CAD esteja resolvida, pode-se utilizar a insulina regular SC a cada 4 horas de acordo com a necessidade, lembrando que a infusão IV deve continuar por 1 a 2 horas após a administração da primeira dose de insulina SC. Nos pacientes já em tratamento, pode-se reiniciar o esquema de insulina anterior à CAD ou ao EHH; em pacientes com DM recém-diagnosticado, recomenda-se iniciar insulina na dose de 0,5 a 0,8 UI/kg/dia, incluindo a insulina basal (NPH, glargina ou detemir) e a insulina prandial (regular, lispro, asparte ou glulisina).

Correção dos déficits eletrolíticos – Potássio

O potássio sérico inicial geralmente é normal ou aumentado, mas raramente baixo. Entretanto, o déficit corporal de potássio é grande (em torno de 3 a 6 mEq/kg de peso). Com a hidratação, reposição de insulina, correção da acidose e da hipovolemia, ocorre diminuição importante do K^+ sérico. Dessa forma, deve-se dosá-lo com frequência (a cada 2 a 4 horas). A primeira dosagem do potássio deve ser feita no momento de chegada do paciente.

De acordo com a concentração sérica de potássio, seguir as condutas:

- Se K < 3,3 mEq/L: não prescrever a dose inicial de insulina (*bolus*), repor 20 a 30 mEq de K^+ em 1 L de SF durante 1 hora e dosá-lo logo após. Iniciar a insulina somente se a concentração de potássio estiver maior que 3,3.
- Se 3,3 ≥ K ≥ 5,3 mEq/L: repor rotineiramente 20 a 30 mEq de K+ para cada L de qualquer soro infundido e monitorar a concentração sérica de potássio a cada 2 horas.
- Se K > 5,3 mEq/L: não se deve repor o eletrólito, deve-se continuar a monitoração da concentração sérica de potássio.

Reposição de bicarbonato

O uso do bicarbonato na CAD ainda é controverso. Recomenda-se reposição de acordo com o valor de pH sérico.

- pH < 6,9: 100 mmol (100 mL de $NaHCO_3$ 8,4%) diluído em 400 mL de água destilada – IV numa velocidade de 200 mL/h e infusão por 2 horas.
- pH 6,9 a 7,0: 50 mmol de $NaHCO_3$ (50 mL de $NaHCO_3$ 8,4%) diluído em 200 mL de água destilada – IV numa velocidade de 200 mL/h e infusão por 1 hora.

Deve-se repetir administração a cada 2 horas até pH > 7,0. Lembrar-se da monitoração das concentrações de potássio.

Fósforo

Apesar do déficit corporal total de aproximadamente 1 mmol/kg de peso corpóreo, o fosfato sérico geralmente está normal ou elevado no momento do diagnóstico de CAD e a concentração de fosfato diminui com a insulinoterapia. Contudo, normalmente sua reposição não é necessária. No entanto, para evitar descompensação cardíaca, fraqueza muscular e depressão respiratória causadas por hipofosfatemia, a reposição cuidadosa de fosfato pode ser indicada em pacientes com insuficiência cardíaca, anemia ou depressão respiratória e naqueles com concentração de fosfato sérico menor que 1 mg/dL. Quando necessário, 20 a 30 mEq/L de fosfato de potássio podem ser adicionados aos fluidos infundidos, com velocidade não superior a 3 a 4 mEq/h em um paciente de 60 a 70 kg. A reposição deve ser feita com 30 a 60 mEq de fosfato de potássio nas 24 horas. É importante monitorar, além do fosfato, as concentrações de cálcio sérico durante a reposição de fosfato. Não existem estudos sobre o uso de fosfato no tratamento do EHH.

Outros eletrólitos

Recomenda-se a reposição de magnésio, se sua concentração sérica for menor que 1,8 mEq/L e se houver sintomas de hipomagnesemia (p. ex., tetania). Nesta situação, deve-se repor sulfato de magnésio 5 g em 500 mL de solução de NaCl 0,45% em 5 horas.

A reposição de cálcio somente está indicada em casos de hipocalcemia sintomática.

Outros cuidados

O uso profilático de heparina pode ser benéfico, se não houver contraindicações ao uso. As emergências hiperglicêmicas predispõem a um estado pró-inflamatório e pró-coagulante, com incidência aumentada de eventos trombóticos.

Complicações do tratamento

As complicações mais comuns no tratamento da CAD e do EEH incluem a hipoglicemia decorrente de tratamentos muito afoitos, hipocalemia causada por administração de insulina e pelo tratamento da acidose metabólica com bicarbonato e a hiperglicemia secundária à interrupção ou descontinuidade da terapia com insulina SC após a compensação com a insulina IV.

Edema cerebral é raro, mas pode ocorrer e, nesta eventualidade, se resultar em queda rápida do nível de consciência ou em coma, a mortalidade é alta. Embora o mecanismo do edema cerebral não esteja completamente esclarecido, ele parece resultar do movimento osmoticamente controlado de água para o interior do sistema nervoso central que ocorre quando há um declínio rápido da osmolalidade plasmática durante o tratamento da CAD ou do EHH. Uma medida que parece prevenir o risco de edema cerebral em pacientes de alto risco é a reposição gradual dos déficits de sódio e água nos casos de estado hiperosmolar (redução máxima da osmolalidade em 3 mOsm $\times$ kg^{-1} H_2O $\times$ h^{-1}) com a adição de glicose na solução de hidratação, quando a glicemia atingir 200 a 250 mg/dL. No EHH, a glicemia pode ser mantida em 250 a 300 mg/dL até que o nível de consciência melhore e o paciente se torne clinicamente estável.

Considerações finais

CAD e EHH são duas graves complicações hiperglicêmicas relacionadas ao DM. Em ambas, deve-se procurar e tratar um fator precipitante para a descompensação.

Em geral, a insulina regular IV contínua é a melhor terapêutica. Na CAD leve ou moderada, pode-se administrá-la de forma SC intermitente.

O potássio sérico deve ser medido logo à chegada do doente e deve-se iniciar a insulina somente se o K^+ for > 3,3 mEq/L.

HIDRATAÇÃO

NaCl 0,9% (SF) 1 - 1,5 L na 1ª hora

↓

Determinar o estado de hidratação

- Choque hipovolêmico → Considerar drogas vascativas; → Administrar NaCl 0,9% 1 L/h até estabilização
- Desitração grave → Administrar NaCl 0,9% 1 L/h até estabilização
- Desidratação leve a moderada
  - Sódio corrigido < 135 mEg/L → NaCl 0,9% 250-500 mL/h
  - Sódio corrigido < 135 mEg/L → NaCl 0,45% 250-500 mL/h
  - → Quando a glicemia chegar a 250 mg/dL → Trocar o soro para NaCl 0,45% com SG 5% e manter 250 mg/dL

Figura 2A. Esquema de tratamento das emergências hiperglicêmicas.
BIC: bomba de infusão contínua.

POTÁSSIO SÉRICO

Medir K^+ antes de iniciar administração de insulina

- $K^+ < 3,3$ mEq/L
  - Não administrar insulina
  - Infundir 20-300 mL KCl 19,1% a cada 1 L de NaCl 0,9% (SF) durante 1 h até $K^+ > 3,3$ mEq/L
  - Checar K^+ a cada 1 h
- K^+ entre 3,3 e 5,2 mEq/L
  - Infundir 20-300 mL KCl 19,1% a cada 1 L de NaCl 0,9% (SF) para manter K^+ entre 4 e 5 mEqL
  - Checar K^+ a cada 2 h
- $K^+ < 5,3$ mEq/L
  - Não administrar K^+
  - Checar K^+ a cada 2 h

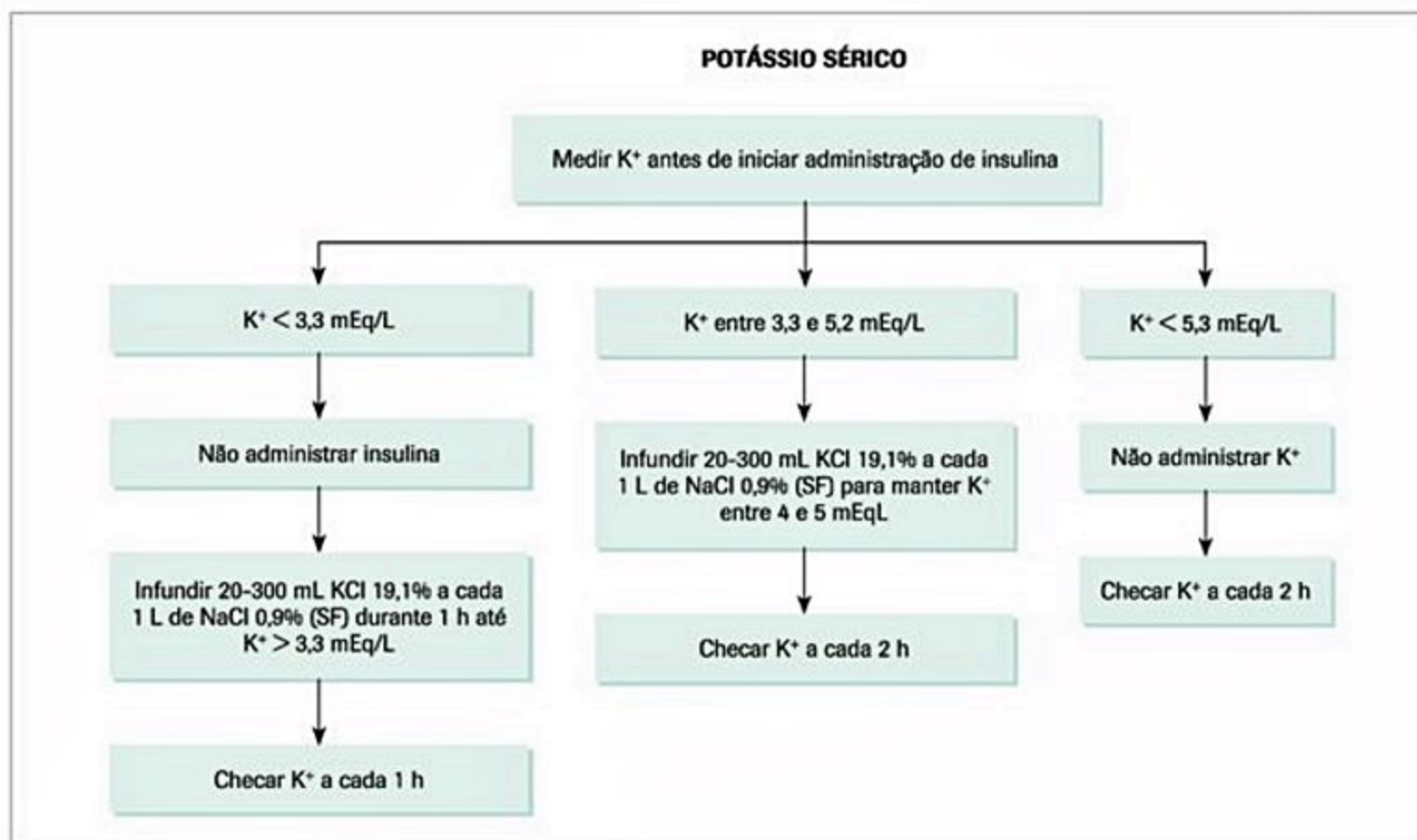



Figura 2B. Esquema de tratamento das emergências hiperglicêmicas.
BIC: bomba de infusão contínua.

INSULINOTERAPIA

Checar K^+ sérico → Insulina regular 0,1 U/kg EV em *bolus*

Insulina regular em BIC EV 0,1 U/kg/h

Glicemia capilar a cada 1 h

Manter queda de glicemia entre 50-75 mg/dL por hora.
Se queda < 50 mg/dL/h, dobrar a velocidade de infusão de insulina
Se queda < 75 mg/dL/h, reduzir a velocidade de infusão de insulina

- Cetoacidose diabética
  - Quando a glicemia atingir 200 mg/dL, reduzir a velocidade da BIC de insulina para 0,02-0,05 U/kg/h EV ou insulina de ação rápida 0,1 U/kg SC a cada 2 h
    Manter a glicemia entre 150 e 200 mg/dL até a resolução da cetoacidose
- Estado hiperglicêmico hiperosmolar
  - Quando a glicemia atingir 300 mg/dL, reduzir a velocidade da BIC de insulina para 0,02-0,05 U/kg/h EV
    Manter a glicemia entre 200 e 300 mg/dL até o paciente estar bem acordado

Figura 2C. Esquema de tratamento das emergências hiperglicêmicas.
BIC: bomba de infusão contínua.

BICARBONATO SÉRICO

Checar PH (gasometria)

pH < 6,9 mEq/L

Infundir 100 mL $NaHCO_3$ 8,4% em 400 mL água destilada em 2 h

pH entre 6,9 e 7,0

Infundir 50 mL $NaHCO_3$ 8,4% em 200 mL água destilada em 2 h

Checar HCO_3^- a cada 2 h até pH > 7,0

pH > 7,0

Não repor HCO_3^-

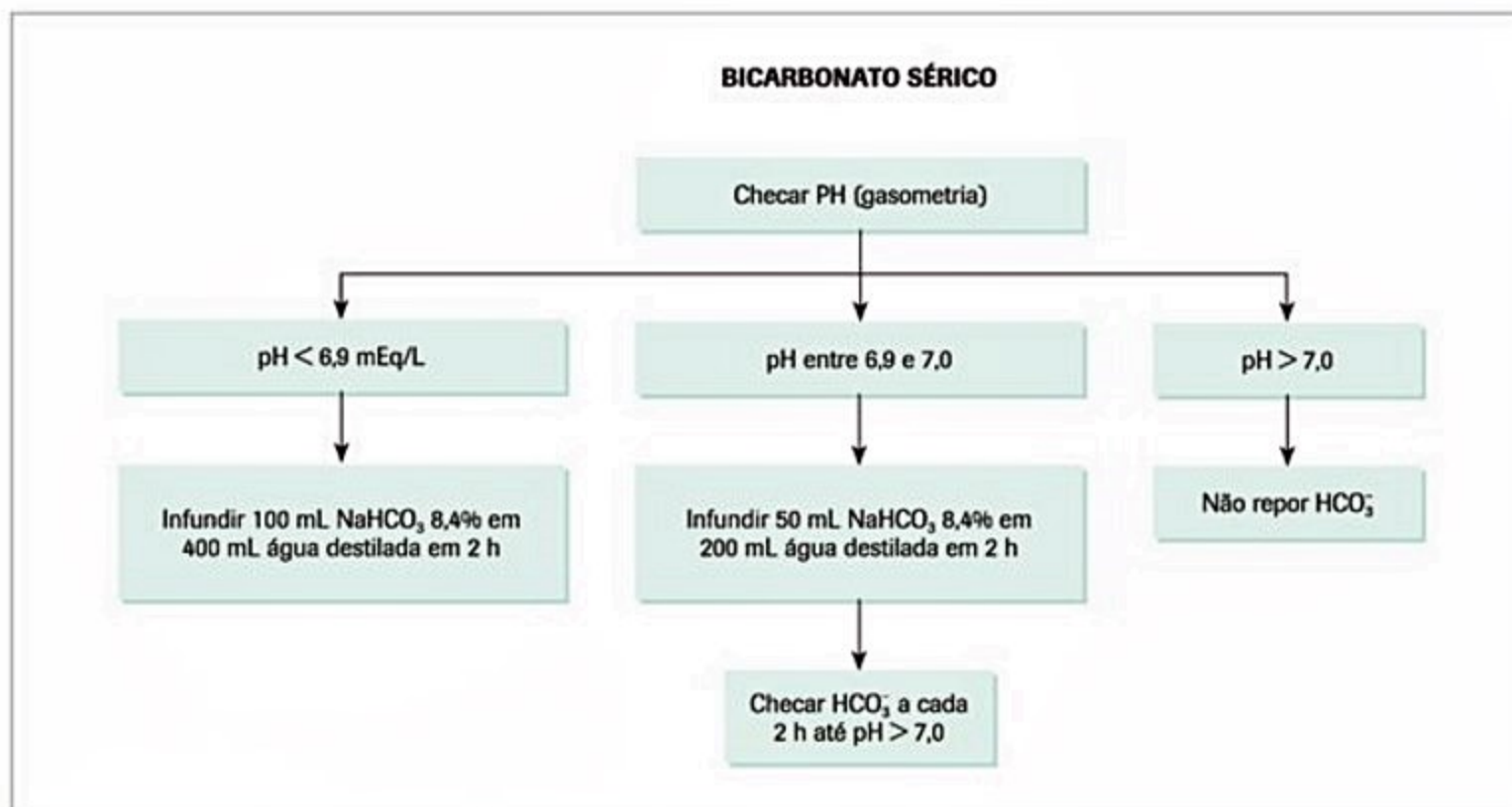



Figura 2D. Esquema de tratamento das emergências hiperglicêmicas.
BIC: bomba de infusão contínua.

A reposição de bicarbonato só deve ser prescrita se o pH for < 7,0.

Na CAD, se a glicemia tiver sido reduzida a valores inferiores a 200 mg/dL e as outras variáveis não estiverem corrigidas, não se deve suspender a infusão de insulina IV. Deve-se mantê-la e acrescentar glicose ao soro. A bomba de infusão contínua (BIC) de insulina somente deverá ser desligada quando a cetose estiver corrigida. A hiperglicemia é mais facilmente corrigida que a cetose.

No EHH, considera-se que o quadro está controlado na vigência de uma glicemia menor que 300 mg/dL, de uma osmolalidade plasmática ≤ 315 mOsm/kg e da recuperação do estado de alerta.

Desligar a BIC de insulina somente após 1 a 2 horas do início da insulinoterapia SC.

Referências bibliográficas

1. Nyenwe EA, Kibatchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes melito. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94(3):340-51.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-43.
3. Barone B, Rodacki M, Cenci MC, Zajdenverg L, Milech A, Oliveira, JE. Cetoacidose diabética em adultos – Atualização de uma complicação antiga. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(9):1434-47.
4. Negrato CA, Cobas RA, Gomes MB; Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. Temporal changes in the diagnosis of type 1 diabetes by diabetic ketoacidosis in Brazil: a nationwide survey. Diabet Med. 2012;29(9):1142-7.
5. Nugent BW. Hyperosmolar hyperglycemic state. Emerg Med Clin N Am. 2005;23:629-48.
6. Lins TSS, Vilar L. In: Lyra R, Cavalcanti N (eds.). Diabetes melito. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2006. p. 471-81.
7. Lalli CA, Saad MJA. In: Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB (eds.). Endocrinologia. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 117-38.
8. Goguen J, Gilbert J. Clinical Practice guidelines: hyperglycemic emergencies in adults – Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes. 2013;37:S72-S76.
9. Weinert LS, Scheffel RS, Severo MD, Cioffi AP, Teló GH, Boschi A et al. Precipitating factors of diabetic ketoacidosis at a public hospital in a middle-income country. Diabetes Res Clin Pract. 2012;96(1):29-34.
10. Martins HS, Admoni SN, Brandão Neto RA. In: Martins HS, Damasceno MCT, Awada SB (eds.). Pronto-socorro – Diagnóstico e tratamento de emergências. 2.ed. Barueri: Manole, 2008. p. 506-12.

28 Complicações Crônicas do Diabete Melito

Carolina de Castro Rocha Betônico
Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima
Ricardo Vessoni Perez
Sharon Nina Admoni
Márcia Silva Queiroz
Marcia Nery
Maria Lúcia C. C. Giannella

SUMÁRIO

Doença renal diabética

A doença renal é uma das complicações microvasculares do diabete melito (DM). No Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, 34.366 pacientes iniciaram terapia renal substitutiva (TRS) em 2012, com aumento de 3% ao ano desde 2010[1]. Dentre as causas de falência renal, a hipertensão arterial foi a mais comum (34%), seguida pelo DM (29%), enquanto os outros 37% dos casos englobam glomerulonefrites crônicas, doença renal policística e causas não definidas. A população de pacientes pré-dialíticos é particularmente de risco para doenças cardiovasculares, com uma taxa de mortalidade anual de aproximadamente 20%[2].

Classicamente, a doença renal diabética (DRD) é caracterizada por um conjunto de alterações estruturais e funcionais, divididas em cinco fases:

1. Hiperfiltração glomerular.
2. Nefropatia silenciosa: caracterizada por episódios intermitentes de albuminúria normal e microalbuminúria. A maioria dos portadores de DM permanece nesta fase, mas cerca de um terço progride para fase seguinte;
3. Nefropatia incipiente: caracterizada por microalbuminúria persistente, definida pela excreção de albumina de 30 a 300 mg/g de creatinina em amostra isolada de urina, ou 20 a 200 mcg/minuto ou 30 a 300 mg/24 horas, em pelo menos duas ocasiões no período de 3 a 6 meses[3,4].
4. Fase de macroalbuminúria ou de doença renal crônica (DRC) estabelecida: albuminúria > 300 mg/g de creatinina ou > 300 mg/dia, que pode ser acompanhada por declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) e elevação da pressão arterial (PA).
5. Diminuição progressiva da TFG com evolução para insuficiência renal terminal e necessidade de TRS[5].

Nos últimos anos, vários estudos têm contribuído para o melhor entendimento da história natural da DRD. Eles sugerem que a albuminúria é mais variável do que proposto anteriormente, que nem sempre há progressão de micro para macroalbuminúria e que um subgrupo de pacientes evolui para falência renal sem apresentar proteinúria significativa[6-9].

Do ponto de vista histológico, a nefropatia diabética é caracterizada pela glomeruloesclerose e descrita pelos seguintes critérios:

- Espessamento da membrana basal glomerular é a alteração mais precocemente detectada na DRD[10].
- Acúmulo de matriz mesangial de forma difusa e uniforme dentro dos glomérulos ou nodular, com áreas arredondadas de intensa expansão mesangial (nódulos de Kimmelstiel-Wilson)[11].
- Redução da superfície de filtração por compressão dos glomérulos pela expansão da matriz mesangial[12].
- Lesão de podócitos, com perda e apagamento do processo podálico e frequentemente associada com progressão da albuminúria/proteinúria[13].
- Espessamento difuso da membrana basal tubular, que ocorre mesmo entre os pacientes com normoalbuminúria.
- Fibrose tubulointersticial, que é o padrão histológico que melhor se correlaciona com a TFG e que está associado à redução dos capilares peritubulares com consequente prejuízo no fornecimento de oxigênio e nutrientes

para células epiteliais e interstício tubular, acentuando a fibrose intersticial e formando um ciclo vicioso.

- Acúmulo de substância hialina nas arteríolas aferentes e eferentes, na região subendotelial do capilar glomerular e nas células do epitelio parietal. Arteriosclerose e fibrose da íntima são achados comuns na biopsia renal de pacientes com nefropatia diabética avançada[10,14]. Em 2010, a Sociedade de Patologia Renal estabeleceu critérios para a classificação patológica com base nas lesões clássicas da nefropatia diabética no DM1 e DM2 e inclui 4 estágios de progressão da doença:
  - Classe I: espessamento da membrana basal glomerular.
  - Classe II: expansão mesangial.
  - Classe III: nódulos de Kimmelstiel-Wilson.
  - Classe IV: glomeruloesclerose difusa extensa[15].

Estratégias para reduzir a progressão da DRD

Existem evidências bem-estabelecidas na literatura médica de que o controle glicêmico e da PA e a redução da albuminúria são capazes de prevenir ou minimizar a progressão de perda de função renal em portadores de DM. A perda de peso e a cessação do tabagismo também parecem exercer importante papel em coibir a piora da função renal.

Controle glicêmico

O controle glicêmico intensivo mostrou-se potencialmente eficaz em reduzir tanto a micro quanto a macroalbuminúria. No entanto, ainda não há provas contundentes da eficácia do controle rígido da glicemia na prevenção ou regressão de desfechos clínicos, como piora da creatinina, falência renal terminal ou causas de morte relacionadas à doença renal[16]. Várias hipóteses são aventadas para explicar isso e elas estão principalmente relacionadas à dificuldade de modificar o desenvolvimento e a progressão das complicações desencadeadas pela exposição prolongada à hiperglicemia após os pacientes atingirem valores de glicemia próximos da normalidade por vários anos seguidos. Acredita-se que efeitos na programação epigenética, descritas como responsáveis pela "memória metabólica" ou "efeito legado" estejam envolvidos, dificultando a mudança no curso da doença. Outra possibilidade seria que talvez a melhora glicêmica não ocorra em tempo suficiente para reverter um processo já instalado e de evolução inexorável[17].

O tratamento da hiperglicemia em portadores de DM e DRD com perda importante da função renal torna-se mais complexo, uma vez que a redução da TFG a valores < 45mL/min/1,73m^2 interfere no metabolismo da glicose, favorecendo a variabilidade glicêmica, com picos de hiper e hipoglicemia; reduz a depuração e a metabolização das drogas antidiabéticas e da insulina, levando à necessidade de ajustes constantes da terapia hipoglicemiante[18,19].

As diretrizes para o tratamento do DM em indivíduos com DRD, segundo diversas sociedades médicas, recomendam como alvo a hemoglobina glicada (A1c) menor que 7% com intuito de prevenir ou retardar a progressão da doença renal[20,21]; no entanto, não há uma definição de meta para pacientes com falência renal estabelecida e TFG < 45 mL/min/1,73m^2, e questiona-se a precisão da A1c como marcador eficaz da média glicêmica nesta população. De qualquer forma, valores de A1c menores que 6% e maiores que 9% estão relacionados a pior prognóstico em portadores de DM com perda significativa da função renal[22,23].

Controle da pressão arterial

Apesar do conceito estabelecido ao longo dos anos que valores menores de PA sejam mais efetivos na preservação da TFG, atualmente tem-se buscado a individualização terapêutica e dos alvos pressóricos. Para a maioria dos portadores de DM, a padronização da meta da PA menor que 140 x 90 mmHg parece ser segura e trazer benefícios, enquanto para aqueles com expectativa de vida longa sem doença cardiovascular, o controle pressórico intensivo representa proteção renal adicional no longo prazo. Por outro lado, indivíduos com risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) podem se beneficiar de uma meta de PA sistólica de 130 mmHg, especialmente se ela puder ser atingida com o uso de poucas classes terapêuticas e efeitos colaterais[24,25].

Redução da albuminúria

A abordagem terapêutica multifatorial recomendada para evitar a progressão da DRD, ou seja, controle glicêmico, da PA e dos lipídios, também atua na regressão da albuminúria com impacto favorável na progressão tanto da doença renal quanto da doença cardiovascular (DCV). A ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) está diretamente implicada na patogênese da DRD; portanto, em portadores de DM com microalbuminúria ou proteinúria instalada, a terapia com inibidores do SRA (como inibidores da enzima conversora da angiotensina [iECA] e bloqueadores do receptor de angiotensina [BRA]) é considerada como primeira linha na prevenção e no tratamento de DRD, pois lentifica o declínio da TFG, reduz a micro e a macroalbuminúria, bem como a morbimortalidade cardiovascular. No entanto, não há definição sobre qual seria a segunda droga a ser associada à terapia com os inibidores do SRA (bloqueador de canais de cálcio ou diurético) que influenciaria na proteção renal e cardiovascular. Desta forma, esta escolha deve ser baseada na idade e na história prévia de DCV[26,27].

Tratamento da dislipidemia

A dislipidemia é fator de risco para aterosclerose e DCV, levando ao aumento da mortalidade portadores de DM e doença renal instalada[28]. As estatinas atuam no endotélio, reduzindo o processo inflamatório e fibrogênico no interstício renal, independentemente do poder redutor de colesterol[29]. No entanto, os resultados de diversos estudos são controversos, mostrando renoproteção e redução da proteinúria[30], redução significativa no coleste-

rol total, triglicérides e LDL-colesterol (lipoproteína pequena e densa) em pacientes com DRC[31] sem impacto na TFG[32]. De modo geral, as estatinas são bem toleradas em pacientes com DRD, mas seus efeitos sobre a TFG ainda são controversos, principalmente nos estágios mais avançados da doença.

Cessação do tabagismo

O tabagismo tem sido considerado um fator de risco independente tanto para o início como na progressão da nefropatia diabética. A exposição à nicotina e a hiperglicemia induzem alterações de fatores que aumentam o estresse oxidativo e citoquinas pró-inflamatórias e pró-fibrogênicas, resultando em prejuízo na vasodilatação e disfunção do endotélio vascular, que estão envolvidos na patogênese da DRD[33,34]. A nicotina também promove disfunção da lipoproteína lipase e, consequentemente, contribui para a dislipidemia. Tabagistas têm maiores concentrações séricas de triglicerídeos, LDL-colesterol e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol); essas alterações são consideradas fatores de risco para complicações renovasculares e, portanto, para progressão da nefropatia diabética[35,36]. Em portadores de DM tipo 2 recém-diagnosticados, a cessação do tabagismo mostrou associação positiva com a melhora de variáveis metabólicas, PA e redução de microalbuminúria[37].

Neuropatia diabética

A neuropatia diabética (ND) é uma complicação microvascular comum no DM. Define-se ND como "sintomas e/ou sinais de disfunção de nervo periférico em pessoas com DM, após a exclusão de outras causas"[38].

A prevalência exata da ND é desconhecida, pois depende do critério diagnóstico utilizado, com variabilidade de 5 a 90%. No entanto, estima-se que esteja presente em 50% dos pacientes com DM após 20 anos de doença, tanto no tipo 1 como no tipo 2. É a forma mais comum de neuropatia nos países desenvolvidos e é responsável por 50 a 75% das amputações não traumáticas[39].

A importância da ND consiste no fato de que, apesar de muito prevalente, frequentemente é subdiagnosticada, gerando aumento de morbimortalidade. Para tanto, é de suma importância o conhecimento desta complicação, a realização de seu correto diagnóstico e, quando possível, o seu tratamento direcionado.

Patogênese

Os fatores de risco envolvidos na patogênese da ND são: hiperglicemia persistente, tempo de diabete, dislipidemia, hipertensão, tabagismo, etilismo, idade avançada, sedentarismo, obesidade, outras complicações do DM (retino e nefropatia), estresse oxidativo, neurotropismo deficiente e fatores imunomediados.

A Figura 1 ilustra os fatores envolvidos na patogênese da ND.

Classificação

Inúmeras classificações foram propostas para a neuropatia que ocorre no DM, podendo basear-se no subtipo clínico, na fisiopatologia, no padrão de acometimento ou de instalação[41]. A classificação que será utilizada é baseada na proposta inicialmente por P. K. Thomas e adaptada por A.J.M. Boulton, conforme ilustrado no Quadro 1[38,42]:

As neuropatias sensoriomotora crônica e autonômica têm como característica o aumento da prevalência com o aumento da duração do DM, apresentando um caráter de progressão gradual. As neuropatias focal e multifocal, bem como a sensorial aguda, por outro lado, costumam apresentar remissão completa após sua instalação.

Como citado, é importante o conhecimento de cada uma das neuropatias, para a realização de um diagnóstico correto e, consequentemente, a adoção de um tratamento adequado.

A seguir, serão descritas as neuropatias, caracterizando seu quadro clínico, a forma de diagnóstico e de tratamento. Salientando-se que em, todos os casos, a ND é um diagnóstico de exclusão: 10% das neuropatias que se supõe serem resultado de DM são decorrentes de outra causa. Sendo assim, deve-se, para cada quadro, aventar os diagnósticos diferenciais.

Neuropatia simétrica e generalizada

Neuropatia sensorial aguda

A neuropatia sensorial aguda dolorosa é caracterizada por um quadro de dor importante, com exacerbação noturna, caquexia, perda de peso, depressão e, em homens, disfunção erétil, sem que haja alteração no exame neurológico dos pés. É mais comum no sexo masculino e pode acontecer tanto no DM1 quanto no DM2. Assim como as demais neuropatias, deve ser um diagnóstico de exclusão – devendo-se excluir condições como infecção pelo HIV, intoxicação por metais pesados (como arsênico) e consumo excessivo de álcool.

A neuropatia sensorial aguda costuma estar associada ao mau controle glicêmico, mas, em muitos casos, ocorre em um momento de súbita melhora da glicemia – motivo pelo qual também já foi conhecida por neurite insulínica (denominação incorreta, pois pode ocorrer também com o uso de hipoglicemiantes orais).

A fisiopatologia não é clara; acredita-se que a mudança no fluxo de glicose na irrigação epineural possa levar à isquemia transitória. Outros acreditam que mecanismos imunomediados possam estar envolvidos.

A chave para o tratamento desta condição consiste no controle da glicemia, embora muitos pacientes precisem de tratamento intenso para dor neuropática. O curso natural é a resolução dos sintomas em até 1 ano[39,41].

Neuropatia sensitivo-motora crônica

É a apresentação mais comum da ND, representando cerca de 80%. Pode estar presente ao diagnóstico em

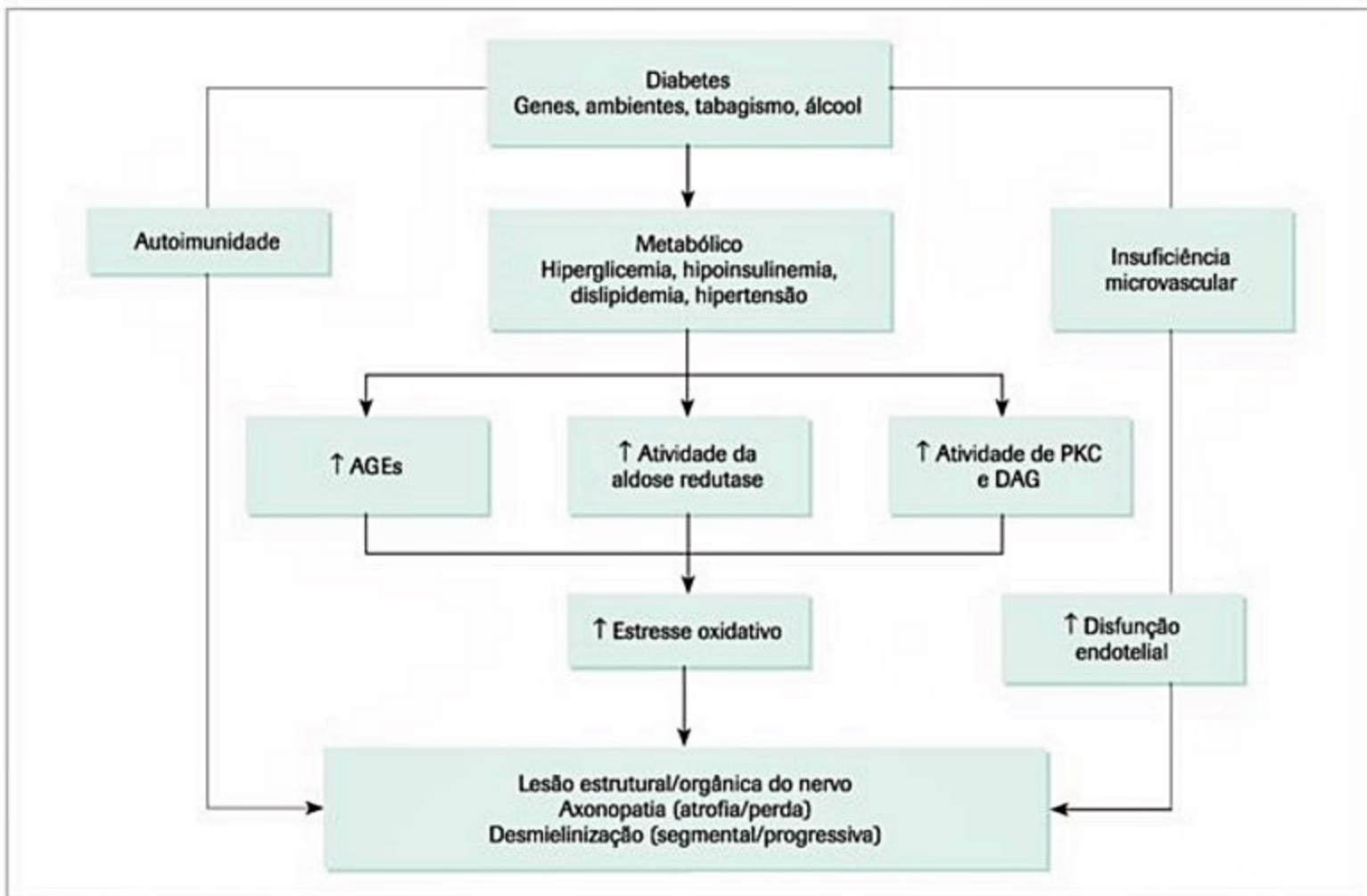



Figura 1. Patogênese da neuropatia diabética[40]. AGE: produtos finais de glicação avançada; PKC: proteína cinase C; DAG: diacilglicerol.

cerca de 10% dos pacientes com DM2, já havendo relatos deste diagnóstico em pacientes com pré-diabete[43,44].

Sintomas sensitivos são mais comuns que motores, e normalmente acometem de maneira simétrica inicialmente a parte distal dos membros inferiores, evoluindo de maneira ascendente, podendo acometer membros superiores – acometimento conhecido como "padrão bota e luva". Os sintomas clássicos de queimação, parestesias, hiperestesia ou dor ocorrem em até 50% dos pacientes, com uma característica de piora noturna. Sintomas negativos, como insensibilidade, muitas vezes não são relatados ativamente por pacientes, mas são referidos na anamnese direcionada. Aproximadamente 50% dos pacientes são assintomáticos, e o diagnóstico nestes casos é feito por meio do exame físico direcionado, ou, em alguns casos, tardiamente na presença de úlceras[39,41].

Quadro 1. Classificação da neuropatia diabética

Polineuropatias simétricas e generalizadas		Neuropatias focal e multifocal
Sensorial aguda Sensorial-motora crônica	Autonômica	Cranial Focal de membro Toracolombar Motora proximal (amiotrofia) Coexistência de polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica

O diagnóstico da neuropatia sensitivo-motora crônica é realizado por meio de anamnese e exame físico direcionados. Há diversos questionários disponíveis para a realização deste diagnóstico. Os Quadros 2 e 3 mostram, respectivamente, o questionário de Escore de Sintomas Neuropáticos e o Escore de Comprometimento Neuropático, já traduzidos e validados para o português, que podem ser utilizados de maneira simples no diagnóstico desta forma de neuropatia. O diagnóstico de neuropatia periférica é realizado na presença de sinais moderados ou graves com ou sem sintomas OU presença de sinais leves com sintomas moderados ou graves, após a exclusão de outras causas, como: deficiência de vitamina B12 (p. ex., associada ao tratamento prolongado com a metformina), infecções virais (HIV, vírus das hepatites B [VHB] e C [VHC]), hipotireoidismo, medicamentos neurotóxicos, entre outras[45].

A avaliação da sensibilidade com a ferramenta monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 g tem como principal objetivo identificar o pé insensível, em risco de ulceração, e, consequentemente, de amputação. A sensibilidade preservada com esta ferramenta não afasta o diagnóstico de neuropatia periférica.

O tratamento da neuropatia sensitivo-motora crônica baseia-se nos seguintes princípios:

Tratamento dos fatores de risco: com o objetivo de diminuir a progressão da neuropatia, é muito importan-

Quadro 2. Escore de sintomas neuropáticos

1. O(a) senhor(a) tem experimentado dor ou desconforto nas pernas?	( ) Se NÃO, interromper a avaliação ( ) Se SIM, continuar a avaliação	Pontos
2. Que tipo de sensação mais te incomoda? (descrever os sintomas se o paciente não citar nenhum destes)	( ) Queimação, dormência ou formigamento ( ) Fadiga, câimbras ou prurido	2 1
3. Qual a localização mais frequente deste sintoma descrito?	( ) Pés ( ) Panturrilha ( ) Outra localização	2 1 0
4. Existe alguma hora do dia em que este sintoma descrito aumenta de intensidade?	( ) Durante a noite ( ) Durante o dia e a noite ( ) Apenas durante o dia	2 1 0
5. Este sintoma já o acordou durante a noite?	( ) Sim ( ) Não	1 0
6. Alguma manobra que o(a) senhor(a) realiza é capaz de diminuir este sintoma? (descrever as manobras para o paciente se ele não citar nenhuma)	( ) Andar ( ) Ficar de pé ( ) Sentar ou deitar	2 1 0
Total		
Classificação de sintomas	3-4 LEVE (1); 5-6 MODERADA (2); 7-9 GRAVE (3)	

Quadro 3. Escore de comprometimento neuropático

		Direito	**Esquerdo**
Reflexo aquileu		( ) Presente - 0 ( ) Ausente - 2	( ) Presente - 0 ( ) Ausente - 2
Sensação	Vibratória Diapasão (articulação interfalângica do hálux)	( ) Presente - 0 ( ) Reduzido/ausente - 1	( ) Presente - 0 ( ) Reduzido/ausente - 1
	Dolorosa Palito japonês (região plantar 5º dedo)	( ) Presente - 0 ( ) Reduzido/ausente - 1	( ) Presente - 0 ( ) Reduzido/ausente - 1
	Térmica Tubos de ensaios resfriados a 4°C e a 40°C (região plantar 5º dedo)	( ) Presente - 0 ( ) Reduzido/ausente - 1	( ) Presente - 0 ( ) Reduzido/ ausente - 1
Total			
Classificação de sinais		3-5 LEVE (1); 6-8 MODERADA (2); 9-10 GRAVE (3)	

te o tratamento da glicemia, PA, dislipidemias, orientação para cessação do tabagismo, dieta adequada e atividade física. Diversos estudos já demonstraram que, além de diminuir o risco de neuropatia, o controle de fatores metabólicos diminui progressão, mesmo naqueles pacientes que já a apresentam[46].

Tratamento baseado na fisiopatologia: essa modalidade de tratamento propõe medicamentos que ajam em vias bioquímicas deletérias associadas à hiperglicemia ou como compostos antioxidantes, uma vez que o estresse oxidativo é a via final comum das vias bioquímicas mencionadas na Figura 1[38]. Atualmente, há duas opções para esta finalidade: ácido alfalipoico e benfotiamina (um análogo da tiamina de maior biodisponibilidade), com estudos clínicos mostrando melhora de dor ou de parestesias[47,48].

Tratamento da dor: este tratamento deve ser oferecido a todos os pacientes que apresentam dor ou desconforto importante. Diversos estudos já demonstraram que os pacientes, mesmo quando se queixam de dor, são subtratados. A Figura 2 ilustra um algoritmo proposto para tratamento da dor neuropática[49].

Neuropatia autonômica (NA)

NA cardiovascular (NAC)

A NAC decorre da lesão das fibras nervosas autonômicas que inervam o coração e os vasos sanguíneos, resultando em alterações no controle da frequência cardía-

Dor de neuropatia diabética confirmada

Considerar contraindicações e comorbidades

Agonista alfa-2-delta (pregabalina ou gabapentina)

Antidepressivo tricíclico

Inibidor de recaptação seletivo serotonina-norepinefrina (duloxetina)

Controle inadequado da dor e considerando contra-indicações e comorbidades

Agonista α2-δ (Pregabalina ou Gabapentina)

Antidepressivo Tricíclico

Inibidor de recaptação seletivo serotonina-norepinefrina (Duloxetina)

Controle ainda inadequado da dor

Adicionar opioide

Figura 2. Algoritmo de tratamento da dor associada à neuropatia diabética[49].

ca e da dinâmica vascular; ela tem grande importância clínica, pois leva ao aumento de 2 vezes na mortalidade cardiovascular e de 3 vezes na ocorrência de eventos cardiovasculares[50].

Como quadro clínico, inicialmente observa-se diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, que pode evoluir, nas formas mais avançadas, com taquicardia de repouso (> 100 bpm) e/ou hipotensão postural (queda > 20 mmHg na pressão sistólica ou > 10 mmHg na pressão diastólica após a mudança de posição), sem adequada resposta de frequência cardíaca. Os pacientes com NAC podem apresentar intolerância ao exercício, aumento da labilidade cardiovascular intraoperatória e aumento da isquemia miocárdica silenciosa.

Assim como as demais neuropatias, também é um diagnóstico de exclusão, devendo-se excluir diagnósticos como hipovolemia, insuficiência suprarrenal ou feocromocitoma, entre outros.

O tratamento consiste em[51]:

1. Controle glicêmico.

2. Medidas comportamentais – orientação para uso de cabeceiras elevadas, levantar-se devagar, uso de meias compressão de corpo, suplementação de sal e evitar banhos mornos ou situações com potencial para causar vasodilatação.

3. Tratamento medicamentoso – indicado para os casos sintomáticos: fludrocortisona, clonidina, octreotida e ácido alfalipoico. Deve-se evitar, nos hipertensos, blo-

queadores de canais de cálcio. Betabloqueadores podem melhorar a ortostase.

NA gastrointestinal

A NA pode acometer qualquer seguimento do trato gastrointestinal[50]:

- Boca – diminuição da salivação, com consequente aumento de lesões odontológicas.
- Esôfago – enteropatia esofágica, com diminuição da peristalse esofágica.
- Estômago – gastroparesia diabética, com diminuição do esvaziamento gástrico e consequente sensação de empachamento. Pode levar a um descontrole importante da glicemia, dada a dificuldade de adequação do tempo de absorção da insulina ao tempo da absorção alimentar. A cintilografia de esvaziamento gástrico é o exame utilizado para confirmação diagnóstica, após excluírem-se causas medicamentosas (opioides, antidepressivos tricíclicos, anticolinérgicos), funcionais (hiperglicemia, cetoacidose, hipo ou hipertireoidismo, síndrome de Addison) ou psiquiátricas (anorexia, bulimia). O tratamento consiste em: correção de fatores que exacerbam a gastroparesia (hiperglicemia, distúrbio eletrolítico, medicamentos); orientação de realização de refeições pequenas e frequentes, com baixo teor de gordura; uso de pró-cinéticos e tentativa de adequar a cinética de absorção da insulina prandial com a cinética da absorção alimentar (p. ex., aplicando a insulina após a refeição). Nos casos em que houver perda de peso não intencional maior que 10% em 3 a 6 meses, deve-se oferecer suporte nutricional, e, nos casos mais graves e refratários, pode ser necessária uma gastrostomia[52].
- Vesícula biliar – atonia da vesícula, com aumento do risco de formação de cálculos biliares.
- Intestino/cólon – alteração entre ciclos de diarreia e obstipação:
  - Diarreia: causada por alteração de motilidade intestinal (e consequente supercrescimento bacteriano) ou por aumento da motilidade e da atividade secretória (diarreia pseudocolérica). A investigação diagnóstica envolve a exclusão de causas secundárias, como diarreia do viajante, doença celíaca, pancreatite, intolerância à lactose, hipertireoidismo, doença de Crohn, medicamentosa (metformina, acarbose, análogos do peptídeo semelhante ao glucagon-1 [GLP-1]). O tratamento consiste no controle glicêmico, na diminuição do supercrescimento bacteriano – com ciclos de antibióticos, como metronidazol ou eritromicina – e no uso de sintomáticos, como loperamida e codeína[53,54];
  - Obstipação: é a complicação de trato gastrointestinal mais comum, acometendo 60% dos pacientes com DM; é causada por disfunção dos neurônios intrínsecos e extrínsecos ou por diminuição ou ausência do reflexo gastrocólico. O tratamento envolve a orientação de dieta rica em fibras e o uso de laxativos osmóticos.
- Reto – incontinência fecal decorrente da alteração do tônus dos esfíncteres anais interno e externo e da alteração da sensação retal.

NA genitourinária

As seguintes manifestações clínicas podem ser observadas:

- Bexiga neurogênica – deve-se suspeitar no paciente que apresenta infecções recorrentes do trato urinário, pielonefrite, incontinência urinária ou presença de bexiga palpável.
- Disfunção erétil – pode ser considerado um marcador de NAC; chega a acometer 75% dos pacientes com DM1 com mais de 60 anos. O diagnóstico diferencial inclui alterações hormonais (hiperprolactinemia, hipogonadismo), uso de alguns medicamentos (anti-hipertensivos, antidepressivos e antiandrogênicos), uso de álcool e drogas, presença de doenças vasculares e fatores psicológicos. O tratamento de primeira linha é realizado com inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Outras opções de tratamento são uso de próteses penianas, a realização de terapia intracavernosa, injeções intrauretrais de prostaglandinas ou uso de dispositivos de constrição a vácuo. É importante ressaltar que, antes da indicação de qualquer forma de tratamento, uma avaliação cardiovascular deve ser realizada, tendo em vista que o paciente com disfunção erétil é considerado de alto risco cardiovascular e que a atividade sexual é considerada uma atividade física[55,56].
- Ejaculação retrógrada.
- Disfunção sexual feminina – diminuição da lubrificação vaginal, com dispareunia.

NA com disfunção sudomotora

Muito comumente negligenciadas, as anormalidades do sistema sudomotor são causadas por disfunção do sistema simpático; manifestam-se pela diminuição da sudorese nas extremidades (principalmente pés), com presença de pele seca. Alguns pacientes, por outro lado, apresentam aumento da sudorese, especialmente no rosto, pescoço e tronco, às vezes relacionados com a alimentação (sudorese gustatória). O tratamento envolve uso de emolientes, hidratantes e escopolamina.

NA com disfunção metabólica

É representada pela hipoglicemia assintomática, que se caracteriza pela ausência ou diminuição da resposta simpática na presença de hipoglicemia.

NA com disfunção pupilar

Diminuição da resposta reflexa pupilar de adaptação ao escuro. O paciente que apresenta esta disfunção deve ser desaconselhado a dirigir à noite.

Neuropatia focal/multifocal

Cranial

É um acometimento raro (prevalência de 0,05%), ocorrendo mais na população idosa, com DM2 de longa duração. Os nervos mais acometidos são o III e o VI, seguido pelo IV. Em 50% dos casos, o quadro é precedido de dor, tem início abrupto e progressão do déficit em 1 ou 2 dias, e costuma cursar com recuperação espontânea

em 2 a 3 meses, podendo haver recorrência contralateral. É importante excluir causas estruturais no sistema nervoso central, com a utilização de exames de imagem.

Focal de membro

Os principais nervos acometidos são, em ordem decrescente de frequência: mediano (síndrome do túnel do carpo), ulnar, fibular comum e cutâneo femoral lateral. O quadro clínico é semelhante ao que ocorre quando há acometimento destes nervos em pacientes não diabéticos.

Toracolombar

Acomete principalmente idosos e pacientes de meia-idade. Tem início agudo, podendo durar até 6 meses. A distribuição da dor é em cinta, podendo estar associada à fraqueza motora local.

Motora proximal (amiotrofia)

Cursa com dor e perda de sensibilidade na parte proximal dos membros inferiores, com fraqueza e atrofia uni ou bilateral. O início do quadro pode ser agudo ou subagudo, progredindo em semanas a meses. Acredita-se que fatores autoimunes e inflamatórios estejam envolvidos na patogênese desta forma de neuropatia, motivo pelo qual são utilizados corticosteroides e imunoglobulina no tratamento.

Coexistência de polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica

Esta hipótese diagnóstica deve ser considerada, pois a polineuropatia é incomumente grave e progressiva.

Retinopatia diabética e edema macular

A retinopatia diabética (RD) é uma das complicações microvasculares mais frequentes e características do DM e está intimamente relacionada ao controle glicêmico e ao tempo de doença. Estima-se que existam atualmente no mundo cerca de 37 milhões de pessoas cegas, das quais 4,8% teriam RD[57]; 50% destes casos poderiam ter sido evitados com o diagnóstico e tratamento precoces. Nos Estados Unidos, a RD é a principal causa de cegueira na população economicamente ativa[58,59].

Após a realização dos estudos que demonstraram a importância do controle glicêmico intensivo na prevenção das complicações crônicas (*Diabetes Control and Complication Trial* [DCCT] no DM1 e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* [UKPDS] no DM2)[60,61], as incidências de RD proliferativa e de perda de acuidade visual em pacientes com DM1 diminuíram 76 e 57%, respectivamente, segundo o estudo populacional de Wisconsin[62]. No entanto, é possível que a realidade dos Estados Unidos não possa ser extrapolada para o resto do mundo. A RD proliferativa, por sua vez, continua sendo um desafio, uma vez que cerca de 20% dos pacientes com bom controle metabólico estão sujeitos a esta complicação após 30 anos de doença[58].

Fisiopatologia

A retina é um tecido translúcido que fica aderido ao fundo do globo ótico e é formado por neurônios e células da glia, que estão em contato íntimo com estruturas microvasculares. Um terço da retina é irrigado pelo plexo coroidal, os dois terços restantes pelas artérias retinianas que emergem junto ao disco ótico, formando duas arcadas que se dividem em artérias menores, arteríolas e capilares com apenas uma camada de células endoteliais, sustentadas e estruturadas por células chamadas pericitos. A drenagem é feita pelas veias retinianas que acompanham o trajeto das artérias.

O tecido retiniano é metabolicamente muito ativo e o fluxo sanguíneo é determinado pelo consumo de oxigênio e glicose. O endotélio retiniano, juntamente com sua membrana basal e as ligações intercelulares (*tight junctions*), formam a barreira hematorretiniana, que impede o extravasamento de conteúdo do plasma para a retina. O transporte de nutrientes é feito por pinocitose, e o excesso de líquido é reabsorvido por meio da pressão osmótica dos vasos, o que evita o edema[58].

O endotélio retiniano e os pericitos são ricos no transportador de glicose do tipo 1 (GLUT1), que facilita a entrada de glicose do meio extracelular para o meio intracelular, independentemente da insulina[63]. Em situações de hiperglicemia, a entrada de glicose para o meio intracelular desencadeia diversas vias metabólicas deletérias que aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio. O estresse oxidativo resultante se estabelece em consequência da menor eficiência dos sistemas antioxidantes endógenos, comprometidos pela hiperglicemia, e determina, entre outras coisas, a apoptose dos pericitos com perda da estrutura capilar e formação de microaneurismas, a lesão mais precoce da RD[64].

A perda da estrutura capilar compromete as *tight junctions*, facilitando o extravasamento de conteúdo intravascular para a retina e culminando com a formação de micro-hemorragias, além dos exsudatos duros, que consistem em lipídios e proteínas não reabsorvidos que se depositam na retina.

Todo este processo estimula a produção de fatores de crescimento, especialmente o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF1) produzido pelas células da glia, bem como a adesão de leucócitos, com aumento de citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa [TNF-alfa], interleuci1 [IL-1] e 6 [IL-6]) acúmulo de líquido secundariamente à perda da capacidade reabsortiva osmótica dos capilares e diminuição da produção de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Como resultado, estabelece-se a instabilidade da barreira hematorretiniana, que se torna mais permeável e predispõe ao extravasamento de conteúdo intravascular. Quando esta situação ocorre próxima à mácula, pode haver redução da acuidade visual, mesmo em fases bem iniciais da RD, o que é chamado edema macular[58].

O mau controle metabólico persistente leva à progressão do quadro, com piora da lesão endotelial, que se

estende aos vasos maiores, culminando com ingurgitamento das artérias, "ensalsichamento" das veias, formação de vasos colaterais e das anormalidades vasculares intrarretinianas. Adicionalmente, a hiperglicemia estimula a produção de substâncias vasoativas, como a angiotensina II, que, associadas ao estado pró-inflamatório, favorecem a ocorrência de microtromboses e isquemia (exsudatos algodonosos) e hemorragias. As áreas isquêmicas estimulam a produção de fatores angiogênicos e de crescimento, como o VEGF, o fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1) e a eritropoietina, entre outros, que, em desbalanço com o PDGF, estimularão a formação de vasos anômalos que crescem em direção ao disco ótico, ao vítreo ou à íris, caracterizando a RD proliferativa[58].

Apesar de os portadores de RD proliferativa poderem ser assintomáticos, eles podem apresentar um quadro de perda abrupta da visão se houver grande sangramento, com turvação do vítreo, descolamento de retina ou glaucoma neovascular. Em algumas destas situações, a perda visual pode ser irreversível[58,64].

Na Figura 3, pode-se observar a foto de uma retina normal, bem como fotos de retina de pacientes portadores de DM com várias das alterações descritas na RD.

Classificação

A classificação da RD proposta pelo estudo ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) é considerada o padrão-ouro; ela foi feita para utilização com fotografias do fundo de olho e é utilizada nos grandes estudos, especialmente para avaliar a progressão da RD. Por ser muito complexa, seu uso é limitado na prática clínica[65].

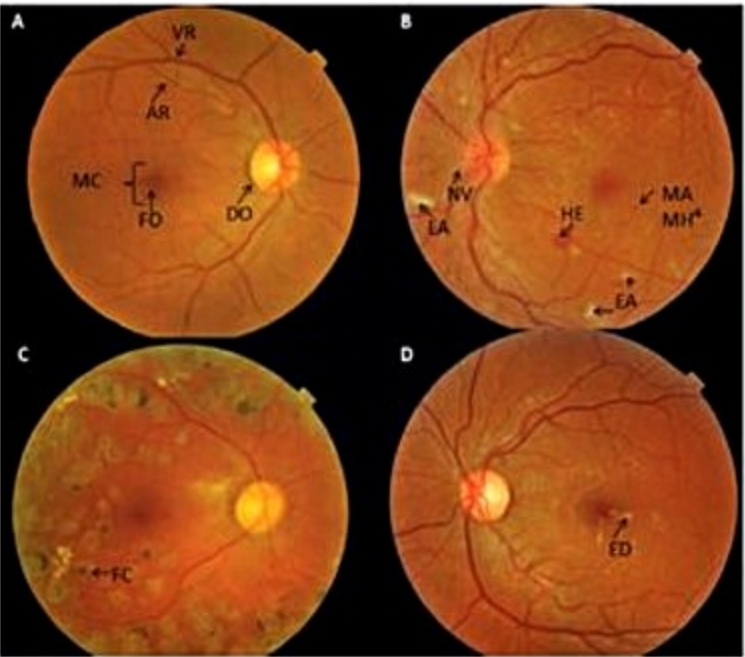



Figura 3. (A) Retina normal: artéria retiniana (AR), veia retiniana (VR), disco ótico (DO), mácula (MC), fóvea (FO). (B) Retinopatia diabética proliferativa: neovasos de retina (NV), exsudatos algodonosos (EA), hemorragias retinianas (HE), microaneurimas/micro-hemorragias (MA/MH). (C) Cicatriz de fotocoagulação a *laser* (FC). (D) Edema macular aparentemente presente: exsudatos duros próximos à mácula (ED).

Em 2002, uma classificação internacional de RD e edema macular foi proposta pelo *Global Diabetic Retinopathy Group* (Quadros 4 e 5), uma força-tarefa multidisciplinar que trabalha com o objetivo de facilitar a comunicação na prática clínica e orientar o médico quanto ao risco de perda visual[66,67].

A classificação da RD é composta por cinco níveis, enquanto a classificação de edema macular é realizada em duas etapas: inicialmente avalia-se a presença de exsudatos duros e sinais de edema no polo posterior. Se esses estiverem aparentemente presentes, pode ser necessária uma avaliação com outro método, por exemplo, tomografia de coerência ótica, para confirmar e classificar como leve, moderado e grave, conforme a distância da fóvea[66,67].

Quadro 4. Classificação internacional de retinopatia diabética[67]

Sem retinopatia diabética aparente	
Retinopatia diabética não proliferativa leve	Somente microaneurismas
Retinopatia diabética não proliferativa moderada	Lesões além de microaneurismas, mas sem critérios para retinopatia diabética não proliferativa grave
Retinopatia diabética não proliferativa grave	Um ou mais dos critérios, na ausência de sinais de retinopatia diabética proliferativa: • Mais de 20 hemorragias intrarretinianas em cada 1 dos 4 quadrantes • "Ensalsichamento" venoso em 2 quadrantes • Anormalidades vasculares intrarretinianas em pelo menos 1 quadrante
Retinopatia diabética proliferativa	Um ou mais dos critérios: presença de neovasos; hemorragia vítrea e/ou pré-retiniana

Quadro 5. Classificação internacional de edema macular[67]

Edema macular aparentemente ausente	Ausência de edema e exsudatos duros no polo posterior
Edema macular aparentemente presente	Sinais sugestivos de edema e presença de exsudatos duros no polo posterior
Edema macular presente leve	Exsudatos duros e/ou sinais de edema longe do centro da mácula
Edema macular presente moderado	Exsudatos duros e/ou sinais de edema próximo do centro da mácula
Edema macular presente grave	Exsudatos duros e/ou sinais de edema envolvendo o centro da mácula

Fatores de risco

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da RD são a duração da doença, o grau de controle glicêmico e a hipertensão arterial sistêmica, no entanto, dislipidemia, puberdade e gravidez também influenciam no desenvolvimento desta complicação microvascular.

Duração da doença

A partir de 5 anos de exposição à hiperglicemia, já é possível o desenvolvimento de lesões relacionadas a RD. Quanto maior a duração da doença, maior o risco.

Controle glicêmico

Tanto no DM1 quanto no DM2 está bem estabelecido que a redução na hemoglobina glicada (HbA1c) para valores próximos aos considerados ideais está associada à redução na incidência de RD[61,68].

Hipertensão arterial sistêmica

Os resultados do estudo UKPDS ilustram a importância do controle pressórico no desenvolvimento da RD, já que no grupo intervenção (PA de 144 x 82 mmHg) houve diminuição na progressão da RD em 34% e da perda da acuidade visual em 47% em relação ao grupo controle (PA de 154 x 87 mmHg)[60,69].

Alguns estudos propõem um papel protetor do uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona no desenvolvimento da RD. Em pacientes com DM1 normotensos, dois estudos mostraram benefícios: o EUCLID, no qual o lisinopril diminuiu a progressão da RD e o DIRECT–1 *prevent*, no qual a candesartana reduziu sua incidência[70]. Já no DM2, um estudo não observou diferenças entre a nisoldipina e o enalapril, mas um efeito positivo do controle pressórico. Já o estudo DIRECT-2 evidenciou pequena melhora na RD com o uso de candesartana em pacientes normotensos ou com o controle da PA[66,70,71].

Dislipidemia

No estudo epidemiológico de Wisconsin, pacientes com valores de LDL-colesterol elevado apresentaram mais exsudatos duros, enquanto, no estudo ETDRS, esses pacientes apresentaram pior prognóstico do edema macular. Nenhum estudo de grande porte em seres humanos evidenciou benefícios do uso de estatinas sobre a RD, no entanto, um estudo observacional britânico mostrou menor incidência de RD em pacientes expostos aos fibratos em comparação aos não expostos[72]. Esse achado foi confirmado pelos estudos ACCORD e FIELD, que mostraram a redução da progressão da RD com o uso do fenofibrato. O mecanismo proposto envolveria a diminuição de fatores pró-inflamatórios e melhora do estresse oxidativo, via ativação do fator de transcrição PPAR-alfa[73,74].

Gestação

O aumento de fatores de crescimento durante a gestação associado ao controle agressivo da hiperglicemia pode culminar com diminuição do fluxo sanguíneo para os pequenos vasos colaterais da retina e consequente piora da RD. Em virtude do curto tempo de exposição à hiperglicemia, as pacientes com DM gestacional não estão sob risco de desenvolver RD.

Suscetibilidade genética

Estima-se que 25% do risco de desenvolver RD nos pacientes com DM1 e 50% do risco nos pacientes com DM2 derive de sua herança genética[75].

Rastreamento

Por ser assintomática na maior parte do seu curso, a melhor forma de evitar as complicações da RD é o rastreamento, o diagnóstico precoce e o acompanhamento. Nos Estados Unidos, estima-se que o rastreamento e o diagnóstico precoce salvem 70.000 pacientes com DM1 ao ano e 94.000 pacientes com DM2 ao ano da perda de visão, resultando na economia anual para o sistema de saúde de 60 a 80 milhões de dólares com os pacientes com DM1 e 250 milhões de dólares com os pacientes com DM2[76,77].

A retina é, em geral, danificada após aproximadamente 5 anos de hiperglicemia, mas, nas crianças peripuberais, pode haver acometimento retiniano mesmo com exposições mais curtas à hiperglicemia. Assim, a recomendação de rastreamento apenas após 5 anos do diagnóstico nos pacientes com DM1 não se aplica para os pacientes peripuberais, que devem ser rastreados aos 10 anos de idade ou no início da puberdade, o que acontecer antes, após 3 a 5 anos de diagnóstico[78].

Os pacientes com DM2 devem ser rastreados já no momento do diagnóstico, pois como esses pacientes podem ter permanecido assintomáticos por longos períodos, é difícil precisar a data do início da hiperglicemia, tanto que aproximadamente 3% dos pacientes com DM2 têm RD proliferativa ao diagnóstico[59,60].

Toda mulher diabética planejando engravidar deve ser orientada quanto ao risco de piora de um quadro já existente de RD e deve ser avaliada antes da gestação. Em seguida, a avaliação deve ser repetida no 1º trimestre e até 1 ano após o parto. A frequência da reavaliação durante a gestação e no puerpério dependerá da gravidade e da velocidade de progressão observada pelo oftalmologista[59].

Acompanhamento e métodos diagnósticos

O primeiro exame, tanto nas crianças quanto nos adultos, deve ser completo e realizado por um oftalmologista especialista em DM. O exame deve abranger a busca por outras doenças, como glaucoma e catarata, presentes com maior frequência no paciente portador de DM. Quem determina a periodicidade deste exame é o próprio oftalmologista[59].

Caso não haja nenhuma alteração, a avaliação retiniana deve ser realizada anualmente por um oftalmologista treinado em RD, por meio da fundoscopia indireta após dilatação da pupila com colírio midriático ou com fotografias da retina feitas por um técnico treinado, com o uso de um retinógrafo – essas fotos deverão ser posteriormente laudadas por um oftalmologista[59].

Naqueles pacientes com RD não proliferativa leve ou moderada, o tempo entre as avaliações deve ser reduzido e o controle metabólico (da glicemia, da hipertensão e da dislipidemia) deve ser intensificado. Aqueles pacientes com RD não proliferativa grave, RD proliferativa ou suspeita de edema macular devem ser encaminhados a um oftalmologista especialista em RD[59].

A angiografia e a tomografia de coerência ótica são armas úteis no diagnóstico do edema macular, na avaliação da gravidade e da resposta ao tratamento; a angiografia também auxilia na identificação de anormalidades intrarretinianas, neovasos de retina e indica as áreas de extravasamento, ajudando o oftalmologista a definir e direcionar o tratamento.

O ácido acetilsalicílico pode ser utilizado como proteção cardiovascular em pacientes com RD, inclusive com RD proliferativa. Exercícios aeróbicos de moderada a alta intensidade e exercícios de resistência estão contraindicados para pacientes com RD não proliferativa grave e RD proliferativa, pelo risco de hemorragia vítrea e descolamento de retina[59,79].

Tratamentos específicos

Fotocoagulação a laser

A panfotocoagulação a *laser* é o tratamento padrão da RD proliferativa, capaz de reduzir o risco de progressão para perda visual, segundo dados do estudo DRS, em 50% em 6 anos de seguimento; ele também propicia a regressão da neovascularização em 35 a 50% dos olhos tratados[80]. Em algumas situações, como naqueles pacientes com dificuldades de realizar o acompanhamento periódico, a fotocoagulação a *laser* pode ser indicada para o tratamento da RD não proliferativa grave.

A fotocoagulação a *laser* focal é um tratamento bem estabelecido para o edema macular; ela foi capaz de reduzir a perda visual em 50% em 5 anos nos pacientes do estudo ETDRS e é a opção ideal para os pacientes com dificuldades de realizar o acompanhamento periódico[65].

Medicamentos anti-VEGF

Tanto os anticorpos inibidores do VEGF (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercept), quanto o aptâmero pegamitanibe, todos com aplicação intravítrea, foram estudados no tratamento de edema macular do DM com resultados superiores ao *laser*, determinando melhora da acuidade visual e diminuição do risco de perda visual[57,81].

O ranibizumabe e o aflibercept são aprovados pelos órgãos regulatórios do Brasil e dos Estados Unidos para o tratamento do edema macular do DM, enquanto o pegamitanibe é aprovado para o edema macular relacionado à idade; em alguns centros, o bevacizumabe é usado no tratamento do edema macular do DM mesmo sem ter essa indicação em bula.

Os medicamentos anti-VEGF apresentaram resultados promissores no tratamento da RD, especialmente na prevenção de sangramentos intraoculares, mas ainda há poucas evidências de qualidade na literatura[58].

Corticosteroides

O tratamento com corticosteroides de aplicação intravítrea, como a triancinolona acetonida ou a fluocinolona acetonida, pode melhorar a acuidade visual em pacientes com edema macular, mas aumenta em 60% o risco de glaucoma e em 33% a necessidade de cirurgia para catarata, além de promover benefício transitório. Dispositivos intraoculares que liberam doses menores parecem não aumentar esses riscos. Há indícios de que os corticosteroides ajudam na recomposição da barreira hematorretiniana, por seus efeitos anti-inflamatórios e de diminuição da produção de VEGF[82].

Vitrectomia

A vitrectomia está indicada em vigência de hemorragia vítrea ou descolamento de retina e tem o objetivo de clarear o meio para melhorar a acuidade visual e permitir, em alguns casos, outros tipos de tratamento. Além disso, a vitrectomia pode ser indicada nos casos de RD proliferativa progressiva e de edema macular refratário a outros tratamentos, diminuindo o risco de descolamento de retina[66].

O paciente com visão subnormal

O paciente diabético com baixa acuidade visual ou com amaurose mantém a necessidade de tratamento do DM, portanto, algumas adaptações tornam-se necessárias na rotina desse paciente. É essencial que as orientações quanto à prescrição e ao controle glicêmico sejam revisadas com o paciente e seus familiares. Para a monitoração da glicemia, aparelhos que aferem e anunciam a glicemia são alternativas interessantes. Dispositivos que auxiliam na aspiração de insulina com seringa (contadores de dosagem), réguas em braile e canetas para aplicação de insulina ajudam na independência e no conforto do paciente e podem minimizar erros de aplicação. A prescrição pode ser gravada ou lida com o auxílio de leitores digitais. Insulinas pré-misturas também podem facilitar o tratamento de pacientes que precisam de insulina basal e prandial.

Macroangiopatia diabética

As principais complicações macrovasculares do DM são: a doença arterial coronariana (infarto agudo do miocárdio), a doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral [AVC] isquêmico) e a doença arterial periférica. O principal mecanismo envolvido na patogênese está relacionado ao processo de aterosclerose[83,84].

Doença arterial coronariana (DAC)

O DM é fator de risco independente para doença cardiovascular, sendo a DAC uma das principais causas de morbimortalidade nos pacientes com DM[85].

Manifestações clínicas

A DAC pode se apresentar com dor torácica anginosa típica ou atípica (equivalente isquêmico), mas a maioria dos pacientes com DM é assintomática. Tais sintomas atípicos podem variar desde uma isquemia miocárdica silenciosa a sintomas não dolorosos (dispneia, fraqueza, náusea, vômito, palpitações, síncope)[84]. Em parte, esta particularidade no paciente com DM decorre da concomitância de neuropatia autonômica e do limiar de percepção de dor alterado[86]. O prognóstico e a sobrevida em curto prazo são piores nos pacientes com DM[84,87].

Prevenção, rastreamento e tratamento da DAC

É comum a presença de múltiplos fatores de risco em um mesmo paciente com DAC. A prevenção consiste no controle do DM e dos demais fatores de risco (obesidade, sedentarismo, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo).

O uso de ácido acetilsalicílico, como prevenção primária, tem sido indicado em pacientes com DM com risco cardiovascular aumentado[85].

O uso de estatina é recomendado, como profilaxia primária, para todos os pacientes portadores de DM com 40 anos ou mais de idade. Em pacientes jovens, o tratamento com estatina é recomendado, se houver risco cardiovascular aumentado[85].

A *American Diabetes Association* (ADA) não recomenda o rastreamento da DAC em pacientes assintomáticos, mesmo naqueles com alto risco de eventos cardiovasculares. O rastreamento de pacientes de risco não mostrou diferenças de desfechos cardiovasculares em estudo randomizado[88]. A *American Heart Association* (AHA) recomenda o rastreamento para os pacientes assintomáticos que planejam iniciar um programa de atividade física mais intensa[85]. Os exames cardiológicos, como o eletrocardiograma de esforço (teste ergométrico), o ecocardiograma de estresse, a cintilografia miocárdica ou os testes invasivos (cateterismo cardíaco), são válidos para os pacientes que têm sintomas típicos ou atípicos e para aqueles cujo resultado de eletrocardiograma em repouso for anormal (suspeito para isquemia miocárdica).

Papel do controle glicêmico

Tanto o *National Cholesterol Education Program* (NCEP) quanto os consensos europeus de doença cardiovascular consideram que o risco de um novo evento cardiovascular de pacientes com DM é equivalente ao daqueles com doença coronariana preestabelecida[89,90]. No entanto, não há ainda estudos clínicos randomizados que conseguiram demonstrar um benefício claro do controle glicêmico intensivo na redução de eventos cardiovasculares de pacientes com DM2 de longa data. Nos recém-diagnosticados, há alguma evidência de que o tratamento mais intensivo da glicemia (hemoglobina glicada < 7%) possa reduzir as taxas de eventos cardiovasculares. No estudo UKPDS, houve redução de 16% de eventos cardiovasculares (desfecho combinado de infarto agudo do miocárdio, mortalidade relacionada ao DM e a mortalidade em geral) no grupo de tratamento glicêmico intensivo, porém, sem atingir significância estatística ($p = 0{,}052$)[91]. Em fevereiro de 2008, o estudo ACCORD foi descontinuado por conta da maior mortalidade dos pacientes com controle glicêmico mais intensivo, gerando a dúvida de que o controle glicêmico intensivo poderia causar mais malefício do que benefício. Contudo, outros estudos semelhantes posteriores, como ADVANCE e VADT, também não mostraram diminuição do risco de eventos cardiovasculares com o controle glicêmico mais intensivo, mas não houve o efeito de aumento da mortalidade.

Nos pacientes com DM1, embora o estudo EDIC/DCCT tenha mostrado que o controle glicêmico intensivo reduziu a taxa de eventos cardiovasculares[92], algumas metanálises mostraram que esse benefício não é evidente[93,94].

Doenças cerebrovasculares (DCV)

A incidência de DCV em pacientes é maior nos portadores de DM, com prevalência 3 vezes maior do que os indivíduos sem DM. O AVC pode se manifestar mais precocemente e com pior evolução nos pacientes com DM[95].

A realização de ecografia de carótidas e vertebrais com Doppler tem sido recomendada por alguns autores, mas sua indicação em pacientes assintomáticos ainda é questionável.

A prevenção e o tratamento das DCV não são diferentes entre um paciente com ou sem DM e são abordados em capítulo específico.

Doença arterial periférica (DAP)

A doença arterial periférica é frequentemente subdiagnosticada, pois a maioria dos pacientes é oligo ou assintomática. A DAP pode se manifestar clinicamente com claudicação intermitente, dor em repouso ou lesão trófica de membros inferiores. A duração do DM e o controle glicêmico inadequado estão associados à gravidade da DAP. A DAP e a neuropatia diabética são as principais causas de amputação não traumática de membros inferiores em pacientes com DM.

O índice tornozelo-braquial (ITB) é um método de rastreamento de DAP, mostrando-se com maior sensibilidade do que o exame clínico dos pés (inspeção e palpação de pulsos dos pés). A AHA recomenda considerar o uso do ITB em todos os pacientes com DM com 50 anos de idade ou mais, ou naqueles mais jovens que tenham DM e um fator de risco cardiovascular adicional. No entanto, o rastreamento para DAP em indivíduos assintomáticos é ainda controverso[96].

A prevenção e o tratamento da DAP não são diferentes entre um paciente com ou sem DM e são abordados em capítulo específico.

Referências bibliográficas

1. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR Dos. Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012. J Bras Nefrol. 2014;36:48-53.
2. Grandfils N, Detournay B, Attali C, Joly D, Simon D, Vergès B et al. Glucose lowering therapeutic strategies for type 2 diabetic patients with chronic kidney disease in primary care setting in France: a cross-sectional study. Int J Endocrinol. 2013;2013:640632.
3. Ayodele OE, Alebiosu CO, Salako BL. Diabetic nephropathy – a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. J Natl Med Assoc. 2004;96:1445-54.
4. Cavanaugh KL. Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease. Clinical Diabetes. 2007;90-7.
5. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. Acta Diabetol. 2014;51:905-15.
6. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: An indicator of more advanced glomerular lesions. Diabetes. 2003;52:1036-40.
7. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2003;348:2285-93.
8. Vaidya VS, Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, Collings FB, Warram JH et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl-β-D-glucosaminidase. Kidney Int. 2011;79:464-70.
9. Mottl AK, Kwon KS, Mauer M, Mayer-Davis EJ, Hogan SL, Kshirsagar AV. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. J Diabetes Complicat. 2013;27:123-7.
10. Ponchiardi C, Mauer M, Najafian B. Temporal profile of diabetic nephropathy pathologic changes. Curr Diab Rep. 2013;13:592-9.
11. Saito Y, Kida H, Takeda S, Yoshimura M, Yokoyama H, Koshino Y et al. Mesangiolysis in diabetic glomeruli: its role in the formation of nodular lesions. Kidney Int. 1988;34:389-96.
12. Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DER, Mauer SM. Cell and matrix components of the glomerular mesangium in type I diabetes. Diabetes. 1992;41:679-84.
13. White KE, Bilous RW, Marshall SM, El Nahas M, Remuzzi G, Piras G et al. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. Diabetes. 2002;51:3083-9.
14. Suh JH, Miner JH. The glomerular basement membrane as a barrier to albumin. Nat Rev Nephrol. 2013;9:470-7.
15. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2010;21:556-63.
16. Baldwin D, Lee H, Zander J, Emanuele MA, Munoz C, Glossop V et al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. Diabetes Care. 2012;35:1970-4.
17. Thomas MC. Glycemic exposure, glycemic control, and metabolic karma in diabetic complications. Adv Chronic Kidney Dis. 2014;21.
18. Himmelfarb J, Tuttle KR. New therapies for diabetic kidney disease. N Engl J Med. 2013;1-2.
19. Kulozik F, Hasslacher C. Insulin requirements in patients with diabetes and declining kidney function: differences between insulin analogues and human insulin? Ther Adv Endocrinol Metab. 2013;4:113-21.
20. Standards of medical care in diabetes – 2014. Diabetes Care. 2014.
21. Rocco MV, Berns JS. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012;60:850-86.
22. Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MF. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. BMC Res Notes. 2014;7:415.
23. Slinin Y, Ishani A, Rector T, Fitzgerald P, MacDonald R, Tacklind J et al. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. Am J Kidney Dis. 2012;60:747-69.
24. Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2014;63.
25. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015: Summary of Revisions. Diabetes Care. 2014;38:S4-S4.
26. Koya D, Araki S-I, Haneda M. Therapeutic management of diabetic kidney disease. J Diabetes Investig. 2011;2:248-54.
27. Fineberg D, Jandeleit-Dahm KAM, Cooper ME. Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2013;9:713-23.
28. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: A population-level cohort study. Lancet. 2012;380:807-14.
29. Zoja C, Corna D, Rottoli D, Cattaneo D, Zanchi C, Tomasoni S et al. Effect of combining ACE inhibitor and statin in severe experimental nephropathy. Kidney Int. 2002;61:1635-45.
30. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: The effect of statins on albuminuria. Annals of Internal Medicine. 2006;117-24.
31. Geng Q, Ren J, Song J, Li S, Chen H. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. Am J Cardiol. 2014;114:562-70.
32. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377:2181-92.
33. Chakkarwar VA. Smoking in diabetic nephropathy: sparks in the fuel tank? World J Diabetes. 2012;3:186-95.
34. Jain G, Jaimes EA. Nicotine signaling and progression of chronic kidney disease in smokers. Biochemical Pharmacology. 2013;1215-23.
35. Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Kimoto E, Yamada A, Tabata T et al. Atherogenic lipoprotein changes in diabetic nephropathy. Atherosclerosis. 2001;156:425-33.
36. Baggio B, Budakovic A, Dalla Vestra M, Saller A, Bruseghin M, Fioretto P. Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients. J Am Soc Nephrol. 2002;13:2730-6.
37. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A 1-year prospective study. Metabolism. 2011;60:1456-64.
38. Boulton AJ1, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(4):956-62.
39. Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2013;42(24286949):747-87.
40. Vinik AI. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006;2:269-81.
41. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care. 2004;27(6):1458-86.
42. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes. 1997;46 Suppl 2(9285500):S54-7.
43. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. Diabetes Care. 2001;24(11473085):1448-53.
44. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Pain Medicine. 2009;10(2):393-400.
45. Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M, Appolinário JC, Ellinger VCM, Coutinho WF et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2005;49(16544018):944-50.
46. Martin C, Albers J, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care. 2014;37(1):31-8.
47. Várkonyi T, Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. Diabetes, Obesity & Metabolism. 2008;10(17593238):99-108.
48. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Eur J Endocrinol. 2012;167(4):465-71.
49. Tesfaye S, Boulton A, Dickenson A. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care. 2013;36(9):2456-65.
50. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2003;26(5):1553-79.
51. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. The Medical Clinics of North America. 2004;88(15308387):947-99, xi.
52. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. The New England journal of Medicine. 2007;356(17314341):820-9.
53. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, Bouhnik Y, Flourie B, Porokhov B et al. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. Diabetes Metab. 1998;24(6):530-6.
54. Farthing MJ. The patient with refractory diarrhoea. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2007;21(17544113):485-501.
55. Thetin TK, Asafu-Adjaye NO, Fonseca V. Erectile dysfunction. Clinical Diabetes. 2005:1-9.
56. McVary KT. Clinical practice. Erectile dysfunction. The New England Journal of Medicine. 2007;357(18077811):2472-81.
57. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ. 2004;82(11):844-51.
58. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2012;366(13):1227-39.
59. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. Diabetes Care. 2015;38 Suppl:S58-66.
60. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia. 2001;44(2):156-63.
61. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.

62. LeCaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care. 2013;36(3):631-7.
63. Knott RM, Robertson M, Muckersie E, Forrester JV. Regulation of glucose transporters (GLUT-1 and GLUT-3) in human retinal endothelial cells. Biochem J. 1996;318(Pt 1):313-7.
64. Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. Exp Diabetes Res. 2007;43603.
65. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-806.
66. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R.Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2004;27(10):2540-53.
67. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003;110(9):1677-82.
68. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group,Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. Diabetes. 2015;64(2):631-42.
69. Kohner EM1, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. Arch Ophthalmol. 1998;116(3):297-303.
70. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. Lancet. 2008;372(9647):1394-402.
71. Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372(9647):1385-93.
72. Morgan CL, Owens DR, Aubonnet P, Carr ES, Jenkins-Jones S, Poole CD et al. Primary prevention of diabetic retinopathy with fibrates: a retrospective, matched cohort study. BMJ Open. 2013;3(12):e004025.
73. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9600):1687-97.
74. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med., 2010;363(3):233-44.
75. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Genetics in diabetic retinopathy: current concepts and new insights. Curr Genomics. 2013;14(5):289-99.
76. Javitt JC, Canner JK, Frank RG, Steinwachs DM, Sommer A. Detecting and treating retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. A health policy model. Ophthalmology. 1990;97(4):483-94; discussion 494-5.
77. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL 3rd, Canner JK, Greenfield S. Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. Diabetes Care. 1994;17(8):909-17.
78. American Diabetes Association. Children and adolescents. Diabetes Care. 2015;38 Suppl:S70-6.
79. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):757-65.
80. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. Ophthalmology. 1981;88(7):583-600.
81. Simó R,Hernández C. Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2009;32(8):1556-62.
82. Bandello F, Preziosa C, Querques G, Lattanzio R. Update of intravitreal steroids for the treatment of diabetic macular edema. Ophthalmic Res. 2014;52(2):89-96.
83. Fowler M. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical Diabetes. 2008;26(2):77-82.
84. Triches C, Schaan BD, Gross JL, Azevedo MJ. Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(6):699-708.
85. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care. 2015;38(Suppl. 1):S49-S57.
86. Khafaji HA, Suwaidi JM. Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. World J Cardiol. 2014;26;6(8):802-13.
87. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339:229-34.
88. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1547-55.
89. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106:3143.
90. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003; 10:S1.
91. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577-89.
92. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005;353(25):2643-53.
93. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2:CD009122.
94. Kähler P, Grevstad B, Almdal T, Gluud C, Wetterslev J, Vaag A et al. Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. BMJ Open. 2014;4(8).
95. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. Diabetologia. 1995;38(9):1061-8.
96. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2011;58(19):2020.

29 Obesidade no Adulto

Marcio Correa Mancini
Cintia Cercato
Alfredo Halpern

SUMÁRIO

Introdução

Obesidade é uma doença universal de prevalência crescente e que vem adquirindo proporções alarmantemente epidêmicas, um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna. A obesidade acarreta risco aumentado de inúmeras doenças crônicas. Pacientes obesos e com obesidade grave, também chamada obesidade mórbida, têm esse risco magnificado, com aumento expressivo da mortalidade. É justamente o avanço do conhecimento médico sobre o aumento da morbimortalidade que enfatiza a necessidade de intervenção médica no tratamento da obesidade.

Diagnóstico

O limite entre peso normal (peso da população associado à menor mortalidade para altura) é arbitrário, podendo haver diferenças de acordo com a população estudada. Na prática clínica, o cálculo do índice de massa corpórea (IMC ou *BMI*, de *body mass index*), também conhecido por índice de Quetelet, que é o peso (em kg) dividido pelo quadrado da altura (em m), é ainda o mais utilizado. O IMC tem cálculo simples e rápido, apresentando boa correlação com a adiposidade corporal. Contudo, apesar de ter acurácia razoável na determinação da presença ou do grau de obesidade frente a inquéritos populacionais, apresenta alguns problemas quando utilizado individualmente no consultório. O IMC não é capaz de distinguir gordura central de gordura periférica, nem massa gordurosa de massa magra, podendo superestimar o grau de obesidade em indivíduos com aumento de massa magra e mesmo edemaciados (Tabela 1). De modo geral, esses problemas são facilmente contornados, uma vez que a inspeção e o exame físico do paciente cabalmente denotarão se o aumento de massa deve-se à hipertrofia de musculatura ou edema. Como será abordado adiante, algumas populações asiáticas apresentam aumento de adiposidade e agregam fatores de risco cardiovasculares mesmo com IMC normal. Por isso, é necessário e prudente obter os limites entre subnutrição, peso saudável e os diversos graus de obesidade para cada população, particularmente frente a diferentes grupos étnicos que podem apresentar biotipo e conformação corpórea distintos.

Em crianças, além da variação do peso, o IMC também varia com a altura e a idade, não sendo a sua aplicação direta um uso satisfatório. A obesidade infantil é um fenômeno global que afeta todos os grupos socioeconômicos, gêneros e etnias. A etiopatogênese da obesidade infantil é multifatorial e inclui causas ambientais e genéticas, além de fatores socioculturais. Em crianças e adolescentes, sobrepeso e obesidade são definidos usando nomogramas de IMC específicos para idade e gênero, classificadas como sobrepeso e obesidade, respectivamente, quando maior ou igual a 1 e 2 escores Z de IMC. O Brasil adota as curvas de IMC da Organização Mundial da Saúde (OMS), apresentadas no capítulo *Obesidade em crianças e adolescentes.*

São apresentados os dados pontuais da Pesquisa de Orçamentos Familiares – POF 2008-2009, seguidos de considerações em relação à tendência secular de aumento do peso na população brasileira em todas as idades, desde a década de 1970. Essas estimativas foram calculadas a partir de inquéritos nacionais realizados no Brasil, em 1974-1975, pelo Estudo Nacional da Despesa Familiar – ENDEF, em 1989, pela Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição – PNSN, e, em 2008-2009, pela Pesquisa de Orçamentos Familiares – POF (Figuras 1 e 2).

A impedância bioelétrica é altamente precisa e de fácil utilização, permitindo avaliar com precisão a massa

Tabela 1. Classificação da obesidade segundo o índice de massa corpórea (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde)

IMC (kg/m²)	Classificação	Obesidade grau	Risco de doença
< 18,5	Magro ou desnutrido	0	Elevado
18,5-24,9	Normal	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
30-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥ 40	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

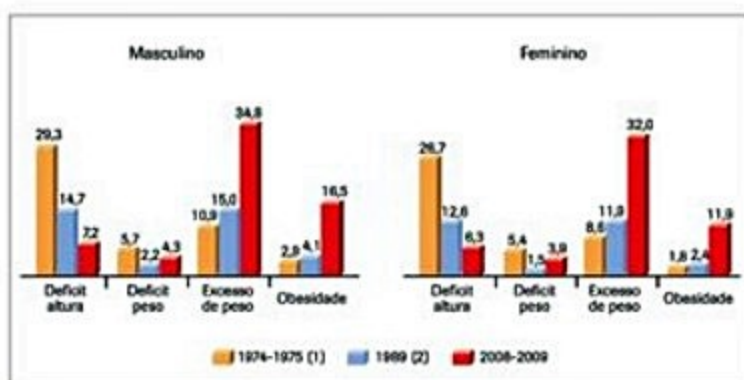



Figura 1. Tendência secular da prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população brasileira de meninos e meninas de 5 a 9 anos de idade.

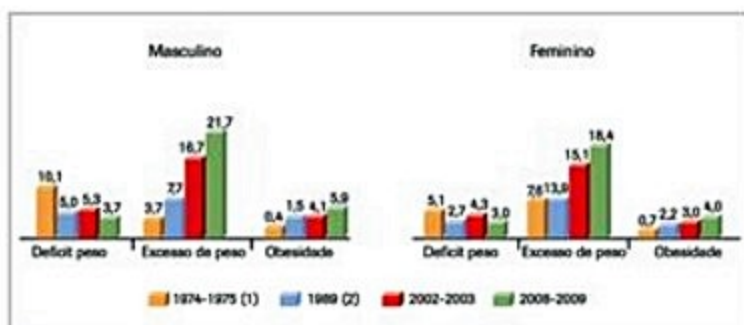



Figura 2. Tendência secular da prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população brasileira de adolescentes de 10 a 19 anos de idade.

adiposa e a massa de tecidos magros. A impedância bioelétrica substituiu como vantagem o método da somatória da medida da espessura das pregas cutâneas, que possui variabilidades inter e intraexaminador inaceitáveis. Aceitam-se como valores normais < 25% de tecido adiposo para homens e < 33% de tecido adiposo para mulheres.

O uso do IMC, como mencionado, ignora a distribuição de gordura corpórea. O excesso de gordura pode estar mais concentrado na região abdominal ou no tronco, o que define obesidade tipo androide. São sinônimos de adiposidade androide, encontrados na literatura médica, os termos obesidade superior (de *upper*), central, abdominal ou em maçã (*apple*). Este tipo de distribuição de tecido adiposo é mais frequente, mas não exclusivo no sexo masculino. A maior quantidade de tecido adiposo pode, porém, estar mais concentrada na região dos quadris, o que define obesidade tipo ginoide, inferior, periférica ou subcutânea, gluteofemoral, ou em pera, mais frequente nas mulheres.

A obesidade androide apresenta maior correlação com complicações cardiovasculares e metabólicas que a obesidade ginoide, que apresenta como doenças mais associadas complicações vasculares periféricas e problemas ortopédicos e estéticos.

A medida isolada da circunferência abdominal tem mostrado ser suficiente para estabelecer risco, sendo considerados os limites normais a circunferência < 94 cm para homens e < 80 cm para mulheres. O risco de existir pelo menos um fator clássico de risco coronariano aumenta substancialmente quando a medida em homens ultrapassa 102 cm (*odds ratio*: 4,6) e em mulheres ultrapassa 88 cm (*odds ratio*: 2,6). Embora este estudo, mais aceito universalmente, não tenha sido realizado com a população brasileira, o limite de circunferência abdominal nos vários estudos varia. Recentemente, a Federação Internacional de Diabetes definiu, para indivíduos sul-americanos, o limite de 90 cm para homens e de 80 cm para mulheres, como fator primordial para diagnóstico de síndrome metabólica, somado a pelo menos dois outros fatores, discutidos em capítulo específico deste livro. É obviamente necessário que estes valores sejam determinados para a nossa população.

A medida da circunferência abdominal praticamente substituiu o cálculo da relação cintura-quadril, definida pela divisão do maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca pelo perímetro dos quadris no nível dos trocanteres femorais com o indivíduo em pé. Índices superiores que 0,8 em mulheres e 0,9 em homens definem distribuição central de gordura e, estatisticamente, se correlacionam com maior quantidade de gordura visceral ou portal medidas por métodos de imagem como tomografia ou ressonância magnética.

Os primeiros métodos de imagem estudados para avaliação da quantidade de gordura corporal abdominal visceral foram a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Estes métodos podem avaliar com precisão a quantidade de gordura corporal medida pela área de gordura no nível de L4-L5 ou por avaliação volumétrica por múltiplos cortes abdominais em tomografia espiral. Além de extremamente oneroso para uso rotineiro na prática clínica, há um impeditivo adicional importante, que é o fato de que aparelhos de tomografia e ressonância perdem a precisão de incremento (ou andamento) da mesa do tomógrafo acima de determinado peso e mesmo parte dos indivíduos obesos simplesmente não conseguem ser acomodados nos aparelhos convencionais.

Estudos epidemiológicos

Os estudos epidemiológicos da obesidade envolvem análises da prevalência e da tendência secular da doença em regiões e países distintos, como também a distribuição em diferentes estratos populacionais (por idade, por sexo, por faixa econômica ou cultural etc.). Muitas vezes, os estudos podem apontar fatores causais, sem arriscar-se discutir aspectos fisiopatológicos em profundidade, mas podendo considerar os assim chamados determinantes da doença. Dados disponíveis atualmente apontam dois fatores ambientais muito provavelmente associados ao aumento da prevalência da obesidade em várias populações: disponibilidade de uma alimentação com elevada densidade energética (rica em gordura) e estilo de vida sedentário.

Em países desenvolvidos, há vasta evidência de associação inversa fortemente consistente entre diferentes medidas do *status* socioeconômico (incluindo renda e nível de educação) e risco de obesidade em mulheres. Uma associação um pouco mais fraca e, algumas vezes variável, com a situação socioeconômica caracteriza a obesidade no sexo masculino.

Os países em desenvolvimento caracterizam-se por ambientes culturais, sociais e econômicos em constante mudança, o que leva a padrões de determinação da obesidade diversificados, complexos e dinâmicos, quando são avaliadas populações distintas de regiões mais ou menos desenvolvidas ou quando analisadas as populações rural e urbana em uma mesma região.

É razoável esperar que, em qualquer sociedade em desenvolvimento, o nível de prosperidade material seja determinante básico de quanto alimento um indivíduo possa obter e de quanta energia seja dispendida ao longo do dia apenas até certo nível de desenvolvimento econômico e tecnológico. Acima desse nível, diferenças de renda determinam acessos distintos a várias comodidades, mas não a alimentos do dia a dia, e o gasto energético durante o trabalho tenderá a valores baixos a moderados em todas as classes sociais. Nesta situação, rico e pobre estarão igualmente expostos à obesidade.

À medida que o desenvolvimento aumenta, o balanço energético dos indivíduos depende cada vez menos do acesso à comida (no sentido de subsistência) e do tipo de trabalho e cada vez mais das escolhas em relação ao tipo e à quantidade de alimento (que, por sua vez, reflete a informação individual) e do nível de atividade física fora do trabalho (p. ex., em atividade de lazer). Neste novo contexto, a educação (e não a renda) influenciará o risco de obesidade.

Um nível modesto de riqueza, como o do nosso país, pode já mostrar-se compatível com taxas elevadas de obesidade (Tabela 2), principalmente na população feminina, e, como será abordado adiante, em populações específicas, que, no que diz respeito a hábitos alimentares e padrões de atividade física, apresentam um estilo de vida semelhante ao de países desenvolvidos, onde a obesidade é epidêmica. Isso é decorrente de algumas variáveis: mudanças na estrutura de funções empregatícias e de alocação de tempo (que levam muitos brasileiros a um estilo de vida cada vez mais sedentário) e profundas mudanças alimentares na última metade do século passado (com o aumento do consumo de dietas "estilo ocidental", ricas em gordura).

Fazendo-se uma análise comparativa com estudos norte-americanos que se preocuparam com o efeito independente da renda e da educação sobre a obesidade, pode-se afirmar que o padrão de associação entre essas variáveis e a obesidade não difere em relação à região Sudeste do Brasil. Por sua vez, a região Nordeste assemelha-se a padrões encontrados em inquéritos populacionais norte-americanos de algumas décadas passadas.

Em sociedades em transição econômica, a renda tende a ser um fator de risco para obesidade, enquanto a educação tende a ser um fator protetor, ambos modificáveis pelas variáveis sexo e grau de desenvolvimento. As mulheres apresentam tendência de modificação dos padrões alimentares e atividade física mais rapidamente que os homens, o que poderia facilmente ser explicado pelas preocupações com o controle de peso e pelos padrões físicos de beleza propagados nos dias atuais.

Tabela 2. Prevalência (%) de sobrepeso e obesidade de acordo com o rendimento

Classe de rendimento total familiar mensal *per capita*	Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade, na população com 20 ou mais anos de idade, por sexo (%)					
	Masculino			Feminino		
	Déficit de peso	Excesso de peso	Obesidade	Déficit de peso	Excesso de peso	Obesidade
Até ¼	2,7	30,9	5,5	5,7	43,8	15,1
Mais de ¼ a ½	3	37	6,9	5	44,2	14,6
Mais de ½ a 1	2,3	43,7	9,6	3,9	47,8	16,3
Mais de 1 a 2	1,9	51,5	13,3	3,8	49,9	18
Mais de 2 a 5	1	58,7	16,1	2,5	49,1	18,1
Mais de 5	0,7	63,2	17,1	2,2	45,7	15,8

Fonte: IBGE, Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), 2008-2009.

Tratamento

Não existe uma estratégia particular ou medicação que deva ser recomendada para uso rotineiro. O indivíduo obeso deve ser avaliado profundamente, em relação a erros em hábitos alimentares e de atividade física, sintomas depressivos, complicações ou doenças associadas à obesidade e possibilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais. A escolha de um medicamento antiobesidade deve basear-se também na experiência prévia do indivíduo (paciente), no uso anterior de medicamentos, muito embora a falência de um tratamento prévio não justifique a não utilização de determinado agente posteriormente.

Em qualquer discussão sobre o uso racional de medicamentos antiobesidade, é importante entender alguns conceitos:

1. O tratamento farmacológico só se justifica em conjunção com orientação dietética e mudanças de estilo de vida. Os agentes farmacológicos somente ajudam a aumentar a adesão dos pacientes a mudanças nutricionais e comportamentais.
2. O tratamento farmacológico da obesidade não cura a obesidade – quando descontinuado, ocorre reganho de peso. Como qualquer outro tratamento em medicina, os medicamentos não funcionam quando não são tomados, ou seja, deve-se esperar a recuperação do peso perdido quando os medicamentos forem suspensos.
3. Medicações antiobesidade devem ser utilizadas sob supervisão médica contínua.
4. O tratamento e a escolha medicamentosa são moldados para cada paciente. Os riscos associados ao uso de uma droga devem ser avaliados em relação aos riscos da persistência da obesidade.
5. O tratamento deve ser mantido apenas quando considerado seguro e efetivo para o paciente em questão.

O tratamento farmacológico da obesidade está indicado quando o paciente tem um IMC maior que 30 ou quando o indivíduo tem doenças associadas ao excesso de peso com IMC superior a 25 em situações nas quais o tratamento com dieta, exercício ou aumento de atividade física e modificações comportamentais provou ser infrutífero.

Agentes farmacológicos antiobesidade não são recomendados para crianças, uma vez que, até o presente momento, não há dados suficientes sobre os efeitos nessa faixa etária.

Um medicamento útil para tratamento da obesidade deve possuir as seguintes características: demonstrar efeito em reduzir o peso corporal e levar à melhora das doenças dependentes do excesso de peso; ter efeitos colaterais toleráveis e/ou transitórios; não ter propriedades de adição; apresentar eficácia e segurança mantidas à longo prazo; possuir mecanismo de ação conhecido; idealmente ter um custo razoável.

Da mesma forma que hipertensão e hipercolesterolemia, a obesidade é definida como doença. O cerne do tratamento atual da obesidade baseia-se em terapias comportamentais dirigidas a modificação de atividades e hábitos relacionados à alimentação, exercício para aumentar o gasto calórico e orientações nutricionais para diminuir o consumo de calorias e, particularmente, de gordura. Os tratamentos com agentes farmacológicos são considerados um adjunto a esta terapêutica básica.

Para indivíduos com obesidade, perda de peso de 5% mantida pode ser considerada um critério mínimo de sucesso. A perda mantida de 5 a 10% do peso inicial com ou sem melhora parcial de fatores de risco seria uma resposta razoável a boa, enquanto perdas além de 15% com normalização dos fatores de risco e redução do peso corporal abaixo de 25 kg/m² seriam excelentes e ideais, porém raramente atingíveis na prática clínica.

Sibutramina

A sibutramina, que bloqueia a recaptação de NE e serotonina, reduz a ingestão alimentar e também estimula a termogênese em tecido adiposo marrom em animais de experimantação; os dados em humanos também são contraditórios. Em um estudo, não houve diferença entre a medida da taxa metabólica basal e 2 horas após a administração de sibutramina ou placebo, nem após tratamento com sibutramina por 8 semanas. No entanto, quando foi medido o gasto calórico durante 5 horas, houve aumento da termogênese, tanto em jejum como após alimentação, nas últimas 3,5 horas da administração, efeito que não pode ser observado no primeiro estudo. A sibutramina é removida da circulação por metabolização ou conjugação hepática, produzindo metabólitos ativos com meia-vida longa (cerca de 35 horas).

O tratamento com sibutramina leva à elevação de 3 a 5 mmHg na pressão arterial diastólica , e de 2 a 4 batimentos por minuto na frequência cardíaca, ambas proporcionais à dose. A perda de peso leva à redução da pressão arterial em boa parte dos pacientes, e reduções clinicamente significativas e prolongadas da pressão arterial podem ser conseguidas mesmo com perdas modestas de peso (p. ex., redução de 5% do peso). Os mecanismos dessa resposta hipotensora da perda de peso não estão completamente compreendidos, mas provavelmente envolvem queda do nível de insulina, seguida de redução da atividade do sistema nervoso simpático com resposta natriurética.

A perda de peso leva à correção de vários distúrbios endócrino-metabólicos associados com a obesidade. Isso ocorre mesmo com perda ponderal modesta, mas a melhora se acentua com perdas maiores intencionais de peso corporal.

A perda de peso que ocorre com o uso de sibutramina e a restrição calórica associa-se à melhora no controle metabólico de pacientes obesos com diabete tipo 2.

Na Tabela 3, estão arrolados os estudos com mais de 10 semanas com sibutramina, com até 2 anos de duração. Os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia, boca seca, constipação, insônia, rinite e faringite que ocorreram em 10 a 30% dos pacientes. Nas doses de 5 a 20 mg/dia, a elevação média da pressão arterial diastólica e sistólica foi 1

a 3 mmHg e da frequência cardíaca foi 4 a 5 batimentos por minuto. Em pacientes com hipertensão controlada, o número com elevação clinicamente importante da pressão arterial (> 10 mmHg) em 3 visitas sucessivas foi comparável nos grupos sibutramina e placebo, embora hipertensão tenha sido o efeito adverso que mais comumente causou desistências no estudo.

Sibutramina e morbimortalidade cardiovascular – o estudo SCOUT

Todos os estudos apresentados até agora mostraram a segurança e a eficácia da sibutramina em curto e médio prazos em relação ao controle dos fatores de risco. O SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial*), estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, publicado recentemente, foi desenhado justamente para avaliar os efeitos do uso de sibutramina em longo prazo na incidência de eventos cardiovasculares e morte cardiovascular em mais de 10.000 indivíduos de alto risco. Os resultados finais mostraram aumento de 16% do risco de desfechos cardiovasculares não fatais combinados no grupo sibutramina em relação ao grupo placebo (11,4% *versus* 10%, respectivamente). Não houve diferença na mortalidade cardiovascular ou por qualquer causa.

Tais resultados causaram grande preocupação na comunidade médica e levaram à proibição do uso do medicamento em diversos países, generalizando os resultados obtidos em uma população de alto risco para o restante da população obesa. Deve-se ter cuidado, entretanto, ao se fazer esta generalização. O SCOUT incluiu pacientes com idade igual ou superior a 55 anos, IMC entre 27 e 45 kg/m² (ou IMC entre 25 e 27 kg/m² se circunferência abdominal aumentada), com pelo menos um dos seguintes antecedentes: doença arterial coronariana (DAC) manifesta ou multiarterial assintomática; AVC não hemorrágico comprovado; doença arterial periférica oclusiva (DAPO) manifesta; diabetes tipo 2 com pelo menos um fator de risco: hipertensão arterial sistêmica (HAS) controlada, dislipidemia, tabagismo, nefropatia diabética com microalbuminúria positiva. Ou seja, pacientes graves, de alto risco, para os quais (exceto os diabéticos) já havia contraindicação em bula para o uso do medicamento. Além disso, durante o período do estudo, os pacientes receberam sibutramina por tempo prolongado independentemente de estar ou não perdendo peso de forma significativa, situação que também contradiz o que é orientado em bula e que não ocorre na prática clínica.

Analisando em detalhes os dados do estudo, aproximadamente 24% dos mais de 10.000 pacientes triados apresentavam apenas diabetes mais um fator de risco (sem DAC), 16% DAC sem diabete e 60% DAC concomitante ao diabete. Essa proporção não foi exatamente igual nos grupos-placebo e sibutramina, havendo maior prevalência do grupo "DAC+diabetes" no grupo sibutramina (13,9% *versus* 11,9% no grupo-placebo, p = 0,023). Dentre estes grupos, o único que mostrou, de forma isolada, diferença em relação ao número de desfechos combinados foi justamente o grupo "DAC+diabete": razão de chances 1,18 (IC 1,024-1,354, p = 0,023). Pode-se especular que o grupo DAC isolada poderia apresentar aumento de risco com significância estatística se a amostra fosse maior. No grupo de pacientes incluídos no estudo por apresentar apenas diabete com mais um fator de risco, sem DAC manifesta, não houve aumento do risco de desfechos cardiovasculares. Desse modo, pode-se concluir que a sibutramina não deve ser contraindicada para pacientes obesos diabéticos tipo 2 sem coronariopatia diagnosticada.

Deveriam ser feitos estudos objetivando avaliação de desfechos cardiovasculares e mortalidade com sibutramina em longo prazo na população obesa de menor risco, sem doença cardiovascular estabelecida, que é a grande população-alvo do uso do medicamento. Entretanto, é pouco provável que tal estudo seja levado adiante daqui

Tabela 3. Estudos com sibutramina

Delta-t sem	N P/SA	Dose (mg/dia)	Delta-peso (P)	Delta-peso (SA)	Comentários
12	56/47	5	-1,7%	-2,9%	Multicêntrico
12	59/49	10		-6%	
12	62/52	15		-5,5%	
24	149/95	5	-1,2%	-3,9%	Multicêntrico fase III
24	151/107	10		-6,1%	
24	150/99	15		-7,4%	
24	152/98	20		-8,8%	
24	146/96	30		-9,4%	
52	161/80	10	-2,5%	-7,1%	
52	161/93	15		-7,9%	
52	181/48	10	+0,2%	-6,4%	
104	352/115	10-20	-4,9 kg	-8,9 kg	Estudo STORM

SA = substância ativa; t = tempo de estudo; sem = semanas; n = número de pacientes no estudo; P = placebo; NS = não significativo; SS = estatisticamente significativo.

para frente, uma vez que a droga foi suspensa em diversos países. O próprio SCOUT mostrou ausência de risco associado ao uso prolongado de sibutramina em diabéticos sem DAC. Além disso, diversos outros estudos, conforme já mencionado, feitos em populações de menor risco, mostraram segurança e eficácia da sibutramina na perda de peso e controle dos fatores de risco cardiovascular. Deve-se ter cuidado ao extrapolar os resultados dos estudos, pois os pacientes obesos que lutam para perder peso e controlar fatores de risco cardíacos podem perder uma ferramenta importante no conjunto com as mudanças do estilo de vida.

Resumindo, a sibutramina é eficaz no tratamento da obesidade e segura na população sem doença cardiovascular estabelecida, devendo ser indicada adicionalmente às mudanças do estilo de vida com o objetivo de perder peso e melhorar o controle dos demais fatores de risco. Na população com doença cardiovascular, especialmente diabéticos, o uso está associado ao aumento dos eventos cardíacos não fatais e é contraindicado.

Orlistate

O orlistate é um análogo mais estável e parcialmente hidrolizado da lipstatina (tetra-hidrolipstatina), composto produzido por um fungo, o *Streptomyces toxytricini*. O orlistate é um potente inibidor de lipases gastrointestinais (GI). As lipases catalisam a remoção hidrolítica dos ácidos graxos dos triglicerídios, produzindo ácidos graxos livres e monoglicerídios. O orlistate liga-se de maneira irreversível ao sítio ativo da lipase por meio de ligação covalente. Cerca de um terço dos triglicerídios ingeridos permanecem não digeridos e não são absorvidos pelo intestino delgado, atravessando o trato GI e eliminados nas fezes. O orlistate não possui atividade sistêmica, desprezível a absorção pelo trato GI em doses de até 800 mg e irrelevante, do ponto de vista farmacológico, a atividade inibidora de lipase (de 1.000 a 2.500 vezes menor que a do orlistate).

O orlistate não possui efeito sobre circuitos neuronais reguladores do apetite, embora promova liberação mais precoce de GLP-1, que tem ação incretínica e sacietógena. Entretanto, o efeito farmacológico do orlistate (evidenciado pela quantidade de gordura nas fezes) estimula a adesão em longo prazo ao consumo de alimentos com menor teor de gordura.

A perda de peso que ocorre com orlistate está associada a reduções significativas da pressão arterial sistólica e diastólica (-4,9 *vs.* -2,4 mmHg e -3,7 *vs.* -1,8 mmHg, respectivamente, *vs.* placebo, $p < 0,05$). Uma metanálise de 5 estudos demonstrou que pacientes com hipertensão sistólica isolada (PA sistólica > 140 mmHg) apresentam reduções maiores (-10,9 *vs.* -5,1 mmHg, $p < 0,05$).

Como citado, a perda de peso leva à correção de vários distúrbios associados com a obesidade. Isso ocorre mesmo com perda ponderal modesta, mas a melhora se acentua com perdas maiores intencionais de peso corporal.

O uso de orlistate em combinação com restrição calórico-gordurosa associa-se a reduções significativas em pacientes obesos sem diabete, da insulinemia (-5,05% *vs.* +19,1%, *vs.* placebo, $p = 0,001$) e da glicemia (-0,92% *vs.* +2,33%, $p < 0,05$). Um estudo de 1 ano em diabéticos controlados com sulfonilureias proporcionou redução significativa da glicemia, do nível de hemoglobina glicosilada e do número de pacientes que lograram interromper o tratamento com agentes hipoglicemiantes orais, dados que foram confirmados por um estudo multicêntrico latino-americano de 6 meses de duração. Nesse estudo, o orlistate associou-se a maior perda de peso e a melhora significativa dos níveis de glicemia de jejum ($p = 0,036$), pós-prandial ($p = 0,05$) e hemoglobina glicosilada ($p = 0,04$). Além desses parâmetros, foram observados benefícios no perfil lipídico, com reduções de colesterol total ($p = 0,0001$), da fração LDL do colesterol ($p = 0,002$) e da circunferência abdominal ($p < 0,05$).

Os primeiros estudos clínicos com orlistate tiveram duração de 12 semanas e foram realizados com várias dosagens, de 10 mg, administradas 3 vezes/dia até 120 mg 3 vezes/dia. Outro estudo, desta vez com 6 meses de duração, foi realizado com doses de 30, 60, 120 e 240 mg, 3 vezes/dia[1]. Houve diferença significativa a partir da dose de 60 mg (dose total diária de 180 mg), sendo atingido um platô na dose de 120 mg (dose total diária de 360 mg). Não houve perda maior de peso com doses maiores. A Tabela 4 apresenta os estudos clínicos com pelo menos 10 semanas de duração realizados com orlistate, incluindo vários estudos de longa duração e em pacientes diabéticos.

Em todos os estudos analisados, não existem diferenças na frequência de efeitos adversos não GI entre os grupos orlistate e placebo. Os efeitos GI são relacionados ao mecanismo de ação do orlistate (fezes oleosas, aumento do número de evacuações, flatulência com ou sem eliminação de gordura, urgência fecal) e, em geral, são de curta duração e ocorrem em frequência muito menor após as primeiras semanas de tratamento. Esse fenômeno parece estar relacionado ao aumento do consumo de alimentos com menor teor de gordura, no longo prazo.

Orlistate e fatores de risco cardiovascular

Orlistate previne diabete. O estudo XENDOS (*Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*) avaliou de forma prospectiva por 4 anos o uso de orlistate associado a mudanças intensivas no estilo de vida em mais de 3.300 pacientes obesos não diabéticos, com tolerância normal à glicose ou intolerância, na evolução do peso corporal e na progressão para diabetes tipo 2. Todos os pacientes receberam orientações para mudança do estilo de vida (diminuição de 800 kcal/dia na dieta, com 30% de gordura e no máximo 300 mg de colesterol, além de recomendações de atividade física). A incidência cumulativa de diabete tipo 2 após 4 anos em todos os pacientes obesos (intolerantes ou não) foi de 6,2% no grupo orlistate *versus* 9% no grupo placebo, correspondendo à redução de 37,3% no risco de desenvolver diabetes associado ao uso

Tabela 4. Estudos com orlistate

Delta-t sem	N P/SA	Dose mg/dia	Delta-peso (P)	Delta-peso (SA)	Comentários
12	19/20	150	-2,1 kg	-4,3 kg	Primeiro estudo clínico
12	39/37	30	-3,2 kg	-3,6 kg	Estudo de várias doses
	39/45	180	-3,2 kg	-3,9 kg	
	39/47	360	-3,2 kg	-4,8 kg	Delta-peso SS p < 0,01
24	136/134	90	-6,5%	-8,5%	NS; estudo várias doses
	136/135	120	-6,5%	-8,8%	Delta-peso SS p < 0,002
	136/136	360	-6,5%	-9,8%	Delta-peso SS p < 0,002
	136/135	720	-6,5%	-9,3%	Delta-peso SS p < 0,002
52	23/23	360	-2,6%	-8,4%	Delta-peso SS p < 0,001
52	113/115	360	-5,4%	-8,5%	
52	186/190	360	-4,6%	-5,9%	Risco coronariano
104	343/345	360	-6,1%	-10,2%	Delta-peso no final do 1º ano
104	223/657	360	-4,5%	-7,6%	Delta-peso SS p < 0,001
104	265/266	180	-4,1 kg	-7,1 kg	Delta-peso no final do 1º ano
	265/264	360	-4,1 kg	-7,9 kg	
104	243/242	180	-6,6%	-8,6%	Delta-peso no final do 1º ano
	243/244	360	-6,6%	-9,7%	
104	316/359	360	-3,8 kg	-6,7 kg	Progressão para DTG
104	36/36	360	-8,6 kg	-13,1 kg	
52	159/162	360	-4,3%	-6,2%	Diabéticos SS p < 0,001
24	174/164	360	-3,0%	-4,7%	Diabéticos SS p < 0,001

SA = substância ativa; t = tempo de estudo; sem = semanas; n = número de pacientes no estudo; P = placebo; NA = não disponível; DTG = diminuição da tolerância à glicose; NS = não significativo; SS = estatisticamente significativo.

da droga. Entre os pacientes com intolerância à glicose, o benefício foi ainda mais significativo: a taxa de incidência cumulativa foi de 18,8% para o orlistate *versus* 28,8% para placebo, dando redução de risco relativo de 45%. A perda de peso também foi significativamente maior no grupo orlistate, inclusive ao fim de 4 anos.

Orlistate também melhora o controle glicêmico em pacientes diabéticos em tratamento. Alguns estudos mostram melhora do controle independentemente da perda de peso, com melhora inclusive da sensibilidade à insulina. Possíveis explicações seriam a diminuição da oferta de ácidos graxos livres no pós-prandial (que pioram a resistência hepática e periférica à insulina) e também a produção aumentada de GLP-1 (*glucagon-like peptide* tipo 1) estimulada pela maior quantidade de lípides presentes no íleo e no cólon.

Um estudo com 181 pacientes com síndrome metabólica usando orlistate associado à dieta hipocalórica por 36 semanas mostrou redução de peso, circunferência abdominal, pressão arterial e glicemia, e que o tratamento resultou em claro desvio à esquerda na curva de distribuição do escore de Framingham ao fim do estudo, traduzindo provável diminuição do risco coronariano em 10 anos.

Orlistate é um agente hipolipemiante, que melhora o perfil lipídico, reduzindo em 25% a absorção do colesterol da dieta, além de melhorar a lipemia pós-prandial. Embora ainda não esteja comprovado, essas alterações podem implicar um perfil de lipoproteínas menos aterogênicas.

Resumidamente, até o momento, pode-se dizer que orlistate é eficaz e seguro na perda de peso de pacientes obesos com ou sem doença cardiovascular e que o uso deve ser considerado como importante adjunto às mudanças do estilo de vida no controle dos fatores de risco cardiovascular clássicos.

Perspectivas: lorcaserina, associação de fentermina e topiramato, liraglutida e agonistas do GLP-1

A lorcaserina é um agonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT2c, com seletividade funcional 15 vezes maior do que no 5-HT2a e 100 vezes maior do que no 5-HT2b. Essa maior especificidade pelo tipo 5-HT2c parece ser importante para a diminuição do risco de valvopatia cardíaca detectada com outros compostos mais antigos e menos seletivos, como era o caso da fenfluramina e da fentermina, retiradas do mercado em 1997 após descrição de uma série de 24 casos que apresentaram alteração valvular como efeito colateral.

O estímulo da via serotoninérgica modula a ingestão calórica por ativação da via do sistema POMC, aumen-

tando o catabolismo por meio dos efetores de segunda ordem – TRH, CRH, MC4R. Alguns estudos em humanos verificaram aumento da taxa metabólica basal e da termogênese após estímulo dos receptores serotoninérgicos 5-HT2c. Entretanto, esse aumento não foi reprodutível em outros estudos.

A dose mais estudada da lorcaserina foi de 10 mg 2 vezes/dia, e estudos fase 3 (Tabela 5) demonstraram eficácia mantida após 2 anos de tratamento e com boa tolerabilidade. Os efeitos colaterais mais comuns em ordem decrescente de ocorrência foram cefaleia, infecção do trato respiratório superior (nasofaringite, sinusite) e náuseas. As taxas de abandono de tratamento e ocorrência de nova valvopatia cardíaca foram semelhantes às do grupo placebo, sendo aprovada pela Foods and Drugs Administration (FDA) para tratamento da obesidade desde 2012.

A fentermina é uma substância catecolaminérgica, com propriedades de aumentar a liberação de noradrenalina no sistema nervoso central (SNC), liberada para tratamento da obesidade nos Estados Unidos desde 1959 (em doses de até 30 mg/dia). O topiramato é uma medicação inicialmente liberada para tratamento da epilepsia, que atualmente também é amplamente prescrita para a profilaxia da enxaqueca. Alguns estudos no início da década de 2000 comprovaram a eficácia dessa droga em reduzir o peso de pacientes obesos (em doses testadas de 64 até 384 mg/dia). A eficácia da droga aumentava muito pouco com o aumento das doses a partir de 192 mg/dia, e com o inconveniente de aumento de efeitos adversos. Um ponto interessante observado nesses estudos foi a continuação da perda de peso por até mais de 1 ano de tratamento, sem o platô observado geralmente por volta de 6 meses com o uso das demais drogas existentes. O topiramato também foi testado em pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP), com bons resultados na perda de peso e na redução de escores de compulsão. Entretanto, apesar de se mostrar altamente eficaz, o entusiasmo com a droga diminuiu consideravelmente em virtude da elevada incidência de efeitos colaterais muito pouco tolerados, como parestesias, alterações de memória, dificuldade de concentração e alterações do humor. Recentemente, foi demonstrado que o topiramato aumenta a sensibilidade à leptina, a expressão de neuropeptídios envolvidos na homeostase energética e a expressão de enzimas lipolíticas. Em modelos animais, o topiramato tanto reduz o apetite como interfere na eficiência da utilização de energia, ao aumentar a termogênese e a oxidação de gorduras (mediante o estímulo da lipoproteína lipase no tecido adiposo marrom e musculoesquelético).

Ao combinar doses menores dessas medicações que agem em vias diferentes, a farmacêutica Vivus Inc. objetivava amplificar os resultados positivos e minimizar a chance de efeitos colaterais. Supostamente, o efeito estimulante leve da fentermina sobre o SNC poderia sobrepujar os efeitos negativos do topiramato sobre a memória e a cognição, por exemplo. Diversas doses foram testadas em estudos fases 2 e 3. A dose média (fentermina 7,5 mg IR/topiramato 46 mg SR) e alta (fentermina 15 mg IR/topiramato 92 mg SR) resultaram, respectivamente, na perda aproximada de 10 e 8,5% do peso (Tabela 5) e a combinação está no mercado norte-americano para tratamento da obesidade desde 2012.

Os efeitos colaterais mais comuns foram: boca seca, parestesias, constipação, infecção das vias aéreas superiores, alteração do gosto e insônia. Não foi descrita alteração clinicamente significativa na função cognitiva, escalas de depressão e ansiedade ou efeitos em habilidades psicomotoras. O topiramato é teratogênico (podendo interferir com a farmacocinética de contraceptivos orais, devendo sempre ser usado com métodos anticoncepcionais de barreira seguros), pode elevar o risco de litíase renal (por ser um inibidor fraco da anidrase carbônica, eleva levemente o pH urinário e aumenta o risco de formação de cálculos de fosfato de cálcio) e é contraindicado para pacientes com glaucoma de ângulo fechado[2].

Os análogos de GLP-1, como a liraglutida, são uma classe de drogas mais recente para o tratamento do diabético tipo 2 e aparecem, hoje, como uma opção eficaz e segura para redução de peso em indivíduos diabéticos[3]. As drogas são eficazes em melhorar o controle glicêmico, tendo a capacidade de reduzir o peso corporal (por suposto efeito central hipotalâmico e por reduzir a velocidade de esvaziamento gástrico) em cerca de 80% dos indivíduos, sendo estudadas inclusive para obesos não diabéticos com estudos fases 2 e 3 publicados, culminando na aprovação pela FDA na dose de 3 mg para tratamento da obesidade em dezembro de 2014.

Considerações finais

A introdução de novos medicamentos no mercado, com novos mecanismos de ação, é fundamental e representam mais um avanço na luta contra este importante

Tabela 5. Novas perspectivas no tratamento farmacológico da obesidade – resumo dos principais ensaios clínicos

Droga(s)	Estudos	Nº de pacientes	Duração (semanas)	PPSP (%)
Lorcaserina	BLOOM (fase 3)	3.182	52	3,6
	BLOSSOM (fase 3)	4.008	52	3,1
Fentermina + topiramato	EQUIP (fase 3)	1.267	56	9,4 (dose alta)
	CONQUER (fase 3)	2.487	56	8,6 (dose alta)

PPSP: perda de peso subtraída do placebo.

desafio para a saúde pública, que consiste na redução da prevalência de obesidade, diminuição do número de obesos mórbidos e, assim, redução da incidência de desfechos cardiovasculares, tão custosos atualmente para o nosso país.

Referências bibliográficas

1. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a VLCD: sibutramine vs. placebo. Am J Med. 1999;106:179-84.
2. Aronne LJ. Modern medical management of obesity: the role for pharmacological intervention. J Am Diet Assoc. 1998;98(Suppl 2):S23-6.
3. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. Obes Res 1999 7:189-98.
4. Bray GA. Obesity – a time bomb to be refused. Lancet. 1998;352:160-1.
5. Cheymol G, Weissenburger J, Poirier JM, Gellee C. The pharmacokinetics of dexfenfluramine in obese and non-obese subjects. Br J Clin Pharmacol. 1995;39:684-7.
6. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. JAMA 1999;281:235-42.
7. Drent ML, Larsson I, William-Olsson T, Quaade F, Czubayko F, von Bergmann K et al. Orlistat (RO18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. Int J Obes. 1995;19:221-6.
8. Drent ML, Van der Veen EA. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. Int J Obes. 1993;17:241-4.
9. Finer N, James WPT, Kopelman PG, Lean ME, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24:306-13.
10. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight-loss. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992;16:397-415.
11. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. N Engl J Med. 1993;329:1008-12.
12. Guy-Grand B. Long-term pharmacoterapy in the management of obesity. In: Björntorp P, Rössner S (eds.). From theory to practice: obesity in europe: 88. London: John Libbey, 1989. p.311-8.
13. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J et al. Latin-american trial of orlistat for weight loss and improvement in glycemic profile in obese diabetic patients. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;5:180-8.
14. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998;22:32-8.
15. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, MacDonald IA, Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans. Am J Clin Nutr. 1998;68:1180-6.
16. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. Arch Fam Med. 2000;9:160-7.
17. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. Arch Intern Med. 2000;160:1321-6.
18. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 1998;21:1288-94.
19. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycemic control in type 2 diabetes patients with or without concurrent weight loss. Diabetes Obes Metabol. 2009;11(4):361-71.
20. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010;363(10):905-17.
21. James WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. Lancet. 2000;356:2119-25.
22. James WPT, Avenell A, Broom J, Whitehead J. A one-year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. Int J Obes. 1997;21(Suppl 3):S-24-30.
23. Jones SP, Smith IG, Kelly G, Gray JÁ. Long-term weight loss with sibutramine. Int J Obes Relat Metab Disord. 1995;19(Suppl 2):40.
24. Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, Valve R, Kolehmainen M, Rissanen A et al. Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy exoenditure during a two-year weight-reduction programme in obese Finns. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24:1567-72.
25. Kelley DE, Kuller LH, McKolains TM, Harper P, Mancino J, Kalhan S. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27(1):33-40.
26. Kiortsis DN, Fillippatos TD, Elisaf MS. The effects of orlistat on metabolic parameters and other cardiovascular risk factors. Diabetes Metabol. 2005;31(1):15-22.
27. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. J Intern Med. 2000;248:245-54.
28. Luque CA, Ray JÁ. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. Ann Pharmacother. 1999;33:968-78.
29. Mancini MC, Faria AM. Perspectivas do tratamento farmacológico da obesidade. In: Mancini MC (ed.). Tratado de obesidade. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p.741-50.
30. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Arch Int Med. 2000;160:2185-91.
31. Mikhail N, Golub MS, Tuck ML. Obesity and hypertension. Prog Cardiovasc Dis. 1999;42:39-58.
32. Pesquisa nacional por amostra de domicílios: síntese de indicadores 2008. Rio de Janeiro: IBGE, 2009. 211 p. Disponível em: www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/.
33. Prentice AM, Jebb AS. Obesity in Britain: gluttony or sloth? Br Med J. 1995;311:437-9.
34. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Noseda G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. Obes Res. 2000;8:49-61.
35. Rossner S. Factors determining the long-term outcome of obesity treatment. In: Bjorntorp P, Brodoff BN (eds.). Obesity. New York: J.B. Lippincott Co., 1992. p.712-9.
36. Seagle HM, Bessesen DH, Hill JO. Effects of sibutramine on resting metabolic rate and weight loss in overweight women. Obes Res. 1998;6:115-21.
37. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS intervention study. Obes Res. 1999;7:477-84.
38. Sjöstrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet. 1998;352:167-72.
39. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee I-M, Appel LJ, West DS et al. for the Trials of Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II. Ann Intern Med. 2001;134:1-11.
40. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997;21(Suppl.):S25-S29.
41. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diebetes Care. 2004;27(1):155-61.
42. Van Gaal LF, Bloom JI, Enzi G, Toplak H.. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month-dose-ranging study. Eur J Pharmacol. 1998;54:125-32.
43. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. BMJ. 2012;344:d7771.
44. WHO Consultation on Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: World Health Organization, 1998.
45. Zanella MT, Uehara MH, Ribeiro AB, Bertolami M, Falsetti AC, Yunes MA. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: the ARCOS study. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50(2):368-76.
46. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. J Hypertension. 1998;16:2013-7.
47. Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. J Clin Pharmacol. 1995;35:1103-8.

Obesidade em Crianças e Adolescentes

30

Marcio Correa Mancini
Maria Edna de Melo
Heidi Lui Reinhardt

SUMÁRIO

Introdução e epidemiologia

A obesidade na infância e na adolescência é um problema de saúde pública em crescimento mundialmente. Os dados nacionais da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2008-2009), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apresentam aumento importante no número de crianças acima do peso no país, principalmente na faixa etária entre 5 e 9 anos. O número de meninos acima do peso mais que dobrou entre 1989 e 2009, passando de 15% para 34,8%, respectivamente. Já o número de obesos teve aumento de mais de 300% nesse mesmo grupo etário, indo de 4,1% em 1989 para 16,6% em 2008-2009. O aumento da prevalência nas meninas é ainda maior.

Obesidade tem etiologia complexa e multifatorial, tendo como principais fatores: genéticos, ambientais, de estilo de vida e emocionais. Existem elementos que se associam com frequência à obesidade durante o desenvolvimento da criança, como obesidade dos pais, sedentarismo, peso ao nascer, aleitamento materno e fatores relacionados ao crescimento. As fases de vida, como a intrauterina, o peso do nascimento, a amamentação e a fase puberal, podem exercer influência no ganho de peso. O aleitamento materno é um fator de proteção em relação à obesidade infantil, enquanto o sobrepeso e o baixo peso ao nascer podem ser preditores de obesidade na fase adulta. O sobrepeso dos pais está relacionado à obesidade na criança a partir dos 3 anos de idade, esta permanece até a fase adulta, e a obesidade materna, até mesmo no período pré-gestacional, tem correlação com o índice de massa corpórea (IMC) dos filhos dos 5 aos 20 anos.

Definição

Define-se obesidade como o excesso de gordura corporal em relação à massa magra. É importante distinguir, desde já, obesidade de excesso de peso (aumento do peso corporal relacionado à altura), nem sempre coincidentes, como no caso de excesso de massa muscular na ausência de obesidade (taxa normal de gordura corporal). O IMC, definido pela divisão do peso (em kg) pelo quadrado da altura (em metros), ainda é o método quantitativo mais utilizado na rotina clínica, com o seu valor absoluto guardando boa correlação com a adiposidade corporal total (ver capítulo anterior). Em crianças, além do peso, o IMC também varia com a altura ao longo dos anos e com a idade, não sendo o seu uso satisfatório como valor absoluto. O ideal são os gráficos da Organização Mundial da Saúde (OMS) de IMC por idade e sexo (Figuras 1 e 2). O intervalo entre os percentis de IMC 85 a 97 ou o Z-IMC (desvio-padrão) entre +1 e +2 indicam sobrepeso; quando o IMC da criança está acima do percentil 97 ou do Z-IMC +2, existe obesidade. É possível calcular o escore de desvio-padrão (Z) para o IMC quantificando a obesidade e permitindo comparações. O intervalo de peso normal fica entre os percentis 15 e 85 ou entre o Z-IMC -1 e +1.

Dentre os demais métodos quantitativos, destaca-se a impedância bioelétrica ou bioimpedância de frequência única ou multifrequencial, permitindo avaliar porcentagens de massa adiposa e tecido magro. Os aparelhos multifrequenciais de 8 eletrodos permitem ainda medir as massas adiposa e magra por segmento corporal (membros e tronco). A impedância bioelétrica substituiu com vantagem o método da somatória da medida da espessura das pregas cutâneas, cujas variabilidades inter e intraexaminador são inaceitáveis.

Síndrome metabólica em crianças

Diversos grandes estudos epidemiológicos de coorte têm documentado que a obesidade e a síndrome meta-

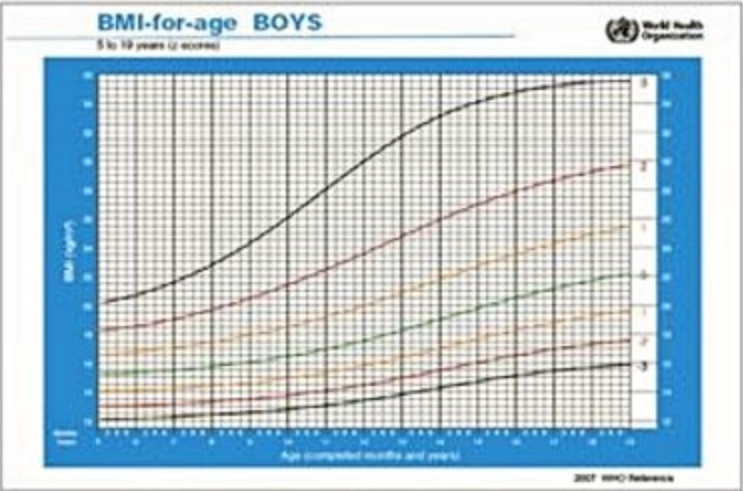



Figura 1. Gráfico de IMC da OMS (2007) por idade e sexo para meninos. 1A: do nascimento aos 5 anos por percentis; 1B: do nascimento aos 5 anos por Z-IMC; 1C: dos 5 aos 19 anos por percentis; 1D: dos 5 aos 19 anos por Z-IMC.

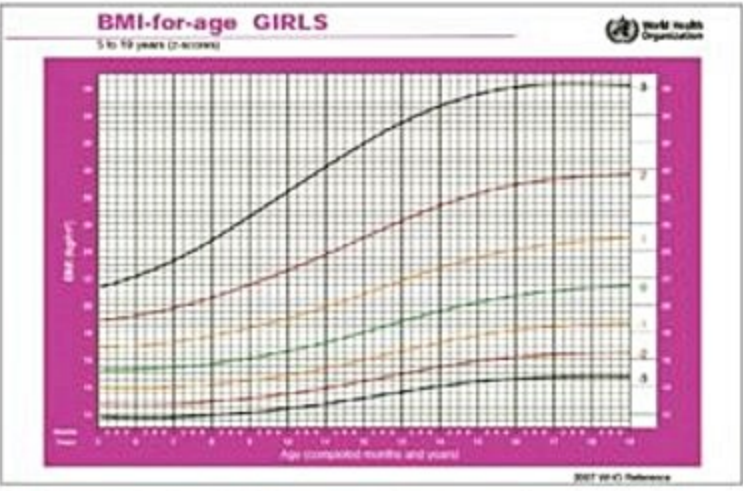



Figura 2. Gráfico de IMC da OMS (2007) por idade e sexo para meninas. 1A: do nascimento aos 5 anos por percentis; 1B: do nascimento aos 5 anos por Z-IMC; 1C: dos 5 aos 19 anos por percentis; 1D: dos 5 aos 19 anos por Z-IMC.

bólica estão associadas a desfechos cardiovasculares em adultos, como infarto do miocárdio, doença vascular cerebral e morte súbita. Nos últimos anos, tem havido maior preocupação com a obesidade e a síndrome metabólica em crianças e adolescentes. A obesidade e a resistência à insulina parecem ser o elo fisiopatológico comum com a síndrome metabólica e o diabete melito tipo 2 (DM2).

Não há consenso quanto ao diagnóstico de síndrome metabólica em crianças e adolescentes como recentemente discutido por um dos autores[39]. É evidente que cada componente da síndrome deve ser identificado o mais cedo possível, mas a questão é que pontos de corte devem ser adotados para este diagnóstico.

O diagnóstico da síndrome metabólica em crianças e adolescentes requer a avaliação da circunferência abdominal (ou IMC), da pressão arterial, das lipoproteínas e da glicemia. Embora o valor da circunferência abdominal como medida de adiposidade visceral permaneça pouco debatida, uma medida aceita da circunferência por percentis foi estabelecida. Existem propostas sobre como medir a circunferência abdominal em crianças e adolescentes: um deles foi publicado em 1999 por Freedman (um dos autores do estudo Bogalusa). Neste estudo, os autores têm correlacionado o percentil 90 da circunferência abdominal com aumento dos níveis de LDL-colesterol, glicemia, insulina e os níveis de HDL diminuídos. Limites foram estabelecidos e foi proposto o uso de uma tabela de circunferência abdominal (acima do percentil 90, considerado o limite máximo normal) (Tabela 1).

Em crianças e adolescentes, os principais pontos de controvérsia em relação a medicamentos para obesidade são: a imaturidade de decisão pelo próprio paciente, cabendo aos responsáveis esta decisão, e a ausência de estudos com mais tempo de seguimento, o estudo mais longo conduzido em crianças e adolescentes durou apenas

Tabela 1. Percentis de circunferência abdominal por raça, sexo e faixa etária de crianças em idade escolar (Bogalusa Heart Study, 1992-1994)

Idade	Meninos brancos		Meninas brancas		Meninos negros		Meninas negras	
	Percentis		Percentis		Percentis		Percentis	
	50	90	50	90	50	90	50	90
	cm		cm		cm		cm	
5	52	59	51	57	52	56	52	56
6	54	61	53	60	54	60	53	59
7	55	61	54	64	56	61	56	67
8	59	75	58	73	58	67	58	65
9	62	77	60	73	60	74	61	78
10	64	88	63	75	64	79	62	79
11	68	90	66	83	64	79	67	87
12	70	89	67	83	68	87	67	84
13	77	95	69	94	68	87	67	81
14	73	99	69	96	72	85	68	92
15	73	99	69	88	72	81	72	85
16	77	97	68	93	75	91	75	90
17	79	90	66	86	78	101	71	105

18 meses. Desta forma, não é possível prever implicações, no longo prazo, tanto dos efeitos esperados quanto dos efeitos colaterais destas medicações, e este é o principal fator limitante.

Antes de se considerar iniciar a terapêutica medicamentosa para perda de peso em crianças e adolescentes, é importante saber quais foram os medicamentos estudados e quais foram os resultados, tanto de melhora de IMC quanto de efeitos colaterais.

O objetivo deste capítulo é abordar os medicamentos já utilizados, em estudos clínicos, em crianças e adolescentes para perda de peso, mostrando forma de ação, dose, efeitos colaterais e expectativa de perda de peso. Algumas considerações serão realizadas sobre em quais situações o medicamento pode auxiliar no tratamento, por quanto tempo e quando deve ser evitado.

Tratamento da obesidade na infância e na adolescência

Os medicamentos utilizados no controle da obesidade foram desenvolvidos para serem utilizados em conjunto com modificações de estilo de vida (hábitos alimentares e prática de atividade física), e não isoladamente.

Atualmente, em pacientes adultos, apenas 3 medicamentos foram testados por longo prazo, entre 1 e 4 anos de tratamento: metformina, sibutramina e orlistate; alguns estudos randomizados, duplo-cegos e controlados também já foram realizados em crianças e adolescentes com essas mesmas medicações.

Em estudo conduzido por McGovern et al., foram avaliadas as publicações tanto de intervenção comportamental quanto medicamentosa em crianças e adolescentes com objetivo de perda de peso; foram incluídos apenas trabalhos randomizados e publicados até 2006. Nessa metanálise, em que as intervenções farmacológicas com sibutramina e orlistate demonstraram efetividade, a atividade física teve efeito na massa de gordura, mas não no IMC, e intervenções de estilo de vida combinadas somente foram efetivas se tiveram como alvo a família como um todo, e não somente a criança.

Os medicamentos utilizados no tratamento da obesidade podem ser subdivididos em classes de acordo com a forma de ação.

Inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina

A sibutramina é o maior representante desta família. Reduz a recaptação de serotonina e noradrenalina e, de forma menos intensa, de dopamina, no neurônio pré-sináptico da placa neural do hipotálamo, o que desencadeia maior sensação de saciedade e diminuição do apetite, reduzindo o consumo alimentar, favorecendo o balanço energético negativo e a perda de peso. Alguns estudos realizados com a sibutramina demonstram que, além do efeito na diminuição do consumo, este medicamento também pode favorecer a perda de peso por aumentar o gasto energético no tecido adiposo marrom. Outros estudos sugerem ainda que a sibutramina aumente a passagem cerebral de leptina, favorecendo o estado.

Em adultos, são inúmeros os estudos com sibutramina; destes, pelo menos 7 estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo contabilizam mais de 2.500 pacientes. Uma metanálise recente envolvendo apenas estudos controlados de mais de 1 ano de seguimento com 2.636 pacientes concluiu que a perda de 5% de peso em pacientes que usaram sibutramina foi de 55% *versus* 27% do grupo placebo, e para perda de 10% ou mais, 28% dos pacientes em uso de sibutramina atingiram esta meta, contra apenas 10% dos pacientes do grupo placebo. Ainda em adultos, além da diminuição do peso, a sibutramina favorece a melhora do perfil metabólico em adultos, levando a valores mais baixos de triglicerídios e insulinemia de jejum. Em relação a valores de partículas pequenas e densas de colesterol (LDL), partículas de colesterol de alta densidade (HDL) e de pressão arterial, a sibutramina não mostrou efeito, nem de melhora nem piora. A sibutramina levou à elevação de 4,5 batimentos por minuto (bpm) na frequência cardíaca. O peso perdido nos primeiros 3 meses de tratamento com sibutramina é fator prognóstico da perda de peso ao longo de 12 meses de tratamento. Desse modo, para pacientes que não obtiveram boa resposta neste período, deve-se considerar outra opção terapêutica.

Em crianças e adolescentes, existem pelo menos 6 estudos (550 crianças e adolescentes entre 11 e 18 anos) com o uso de sibutramina com uma redução de IMC média de 2,4 kg/m². Em crianças e adolescentes, o resultado é exposto de acordo com a mudança de IMC, em vez de mudança no peso. Em média, os estudos mostram diminuição de IMC entre 8,5 e 9% para a sibutramina e 1,8% a 4% para o grupo placebo. No estudo com maior número de pacientes conduzido por Berkowitz et al., com 498 crianças e adolescentes entre 12 e 16 anos, nas 368 randomizadas para receberam sibutramina, a diminuição do IMC foi em média de 9,4% (-3,1 kg/m²), 45% diminuíram em pelo menos 10% o IMC inicial e 69,8% em pelo menos 5%, enquanto nos 130 randomizados para placebo, a diminuição média do IMC foi de 1,2% (-0,3 kg/m²) e apenas 6,3% reduziu 10% ou mais o IMC e 21,5% em pelo menos 5%.

Na metanálise publicada por McGovern já citada, em que foram avaliados estudos de intervenção medicamentosa e mudança de estilo de vida, o uso de sibutramina foi o fator que mostrou maior redução de Z-IMC (em média, -1 desvio-padrão); os outros fatores considerados foram intervenção dietética (média de -0,22 DP), implementação de atividade física (-0,02 DP), mudança combinada de estilo de vida (-0,64 DP), orlistate (-0,29 DP) e metformina (-0,17 DP, não significativo).

Os estudos com sibutramina, conduzidos na população pediátrica, também mostram redução nos valores de triglicerídios, mas não são concordantes entre mudanças na glicemia, valores de HDL-colesterol, LDL-colesterol e insulina de jejum.

A sibutramina é uma medicação com efeito simpatomimético periférico que desencadeia aumento de frequência cardíaca e pressão arterial em alguns adultos, alterações que, se persistirem em duas visitas com intervalo de 2 semanas, implicam suspensão do tratamento. Assim como em adultos, a sibutramina pode elevar a frequência cardíaca em crianças e adolescentes. No estudo duplo-cego já descrito, a taquicardia foi o único efeito adverso que se mostrou significativamente mais prevalente em uso da sibutramina; 13% dos pacientes (46 de 368) tiveram a frequência cardíaca elevada em relação à basal em pelo menos uma visita, e em 2% (9 em 368 pacientes) a medicação foi suspensa por causa da manutenção do quadro. No grupo placebo, a prevalência de taquicardia foi de 6% (8 em 130) e levou à parada de tratamento também em 2% (2 pacientes). Aumento entre 0,8 e 5 bpm estão descritos, principalmente quando a perda de peso for inferior a 5% do IMC inicial. Na Tabela 2, estão descritos os valores normais de frequência cardíaca por idade. Em relação à pressão arterial, não houve diferença estatística entre a pressão sistólica ou diastólica ao fim de 12 meses de uso de sibutramina; tanto os pacientes usando a medicação quanto aqueles do grupo placebo apresentaram níveis de pressão menores do que no início do tratamento, porém, ao longo de 12 meses, 5 pacientes (1% do total em uso de sibutramina) foram excluídos do grupo sibutramina por elevação de pressão arterial sustentada em mais de 2 visitas. Outro dado relevante é que, durante 3 e 6 meses de tratamento, pacientes em uso de sibutramina apresentaram redução na pressão arterial mais lenta quando comparado com o grupo placebo.

A sibutramina pode ser utilizada em pacientes previamente hipertensos se estes estiverem bem controlados, mas é contraindicação formal em pacientes com hipertensão descontrolada.

Outros efeitos colaterais presentes são boca seca, constipação intestinal algumas vezes associada a dor, cefaleia, insônia e irritabilidade, que tendem a melhorar no decorrer de dias a semanas; dependendo do benefício em relação ao tratamento da obesidade, não são, necessariamente, fatores de parada da medicação.

Em crianças e adolescentes (entre 7 e 20 anos de idade) com obesidade hipotalâmica ou associada a outras síndromes cognitivas (autismo, Prader-Willi, déficit de atenção, mutação de receptor de melanocortina tipo 4, síndrome de Down, retardo mental de outra causa), a sibutramina também diminuiu o Z-IMC em 0,8. Neste estudo, duplo-cego e controlado com placebo, a duração da terapêutica com sibutramina foi de 20 semanas complementadas por mais 8 de estudo aberto. As crianças com obesidade hipotalâmica (com alguma lesão no sistema nervoso central [SNC], acometidas por craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi ou mutação no receptor de melanocortina tipo 4) também obtiveram diminuição no Z-IMC, mas esta foi menor, em média -0,2 Z-IMC, e com dose maior de 15 mg/dia em 17 dos 19 pacientes com este tipo de comorbidade associada; já nos pacientes que tinham outras doenças (autismo, déficit de atenção, síndrome de Down), a média de resposta ficou entre -0,9 e 1 Z-IMC para dose de sibutramina de 10 mg em 44% dos 26 pacientes tratados. Outro dado interessante foi o fato de 5 dos pacientes também usarem inibidores de recaptação de serotonina (p. ex., fluoxetina ou sertralina) em dose baixa (nenhum deles apresentou sintomas de síndrome serotoninérgica).

Tabela 2. Valores de frequência cardíaca por idade

Idade (anos)	Frequência cardíaca média (bpm)	Limites de frequência cardíaca (bpm)
1	132	105-170
2	120	90-150
4	108	72-135
6	100	65-135
10	90	65-130
14	85	60-120

Portanto, a sibutramina é uma medicação com estudos conduzidos em crianças e adolescentes que parece apresentar boa resposta de tratamento com alguns efeitos colaterais que devem ser monitorados ativamente. Ainda não há consenso de por quanto tempo a terapêutica deva ser mantida. Após a suspensão do uso, a chance de recuperação do peso perdido pode acontecer. A prática de atividade física frequente e o percentual do peso inicial perdido, em adultos, são os fatores que minimizam este fato, de modo que é fundamental que a mudança de estilo de vida ocorra associada à terapêutica, para sucesso mais duradouro.

O medicamento pode auxiliar no tratamento, principalmente em adolescentes obesos acima de 16 anos que não tenham respondido após intensa tentativa de mudança de estilo de vida, sempre alertando pais ou responsáveis e o próprio paciente sobre possíveis efeitos colaterais.

No Brasil, a sibutramina só é permitida para pacientes acima de 16 anos; apesar disso, em casos de obesidade grave (acima de Z-IMC +2) ou com obesidade e comorbidades (DM2, dislipidemia, hipertensão controlada, esteatose hepática, apneia do sono, alterações ósseas secundárias à obesidade) em que não houve melhora efetiva da obesidade e suas comorbidades, a introdução de sibutramina para auxiliar no tratamento pode ser discutida com o paciente, pais e/ou os responsáveis, após explicação dos efeitos colaterais e com reavaliações frequentes, a cada 2 semanas.

No Brasil, as apresentações são de 10 e 15 mg. O início do tratamento deve ser com 10 mg, 1 vez/dia, no período da manhã.

A terapêutica medicamentosa é um auxiliador da mudança de estilo que a criança ou o adolescente deve fazer. Mesmo durante o uso da sibutramina, alterações de hábitos alimentares e estímulo à prática de atividade física devem sempre fazer parte do aconselhamento.

Não existem, até o momento, resultados de estudos em que a sibutramina tenha sido usada por mais de 18 meses em adultos ou de 12 meses em crianças e adoles-

centes, portanto, não é possível garantir sua segurança acima deste período. No entanto, é comprovado que a manutenção da perda de 5 a 10% de peso em adultos diminui o risco de desenvolvimento de diabete em quem tem intolerância à glicose e que não eleva o risco cardiovascular em populações sem doença arterial coronariana.

A manutenção da perda de peso parece estar bastante associada à perda de peso no tratamento inicial (primeiros 6 meses), à manutenção do tratamento com sibutramina e à quantidade de atividade física realizada.

Inibidores de absorção de nutrientes

Orlistate

A tetra-hidrolipstatina ou orlistate, como é mais conhecida, foi isolada a partir da toxina do *Streptomyces.* É um derivado saturado da lipstatina, potente inibidor da lipase pancreática. A lipase gastrointestinal é responsável pela digestão de triglicerídios no intestino e o bloqueio que o orlistate ocasiona nesta enzima impede a absorção de 30% da gordura ingerida na refeição, pois quando os triglicerídios da dieta não são quebrados e não liberam ácidos graxos livres e glicerol, não são absorvidos e são eliminados nas fezes.

Pode-se dizer que este medicamento é seguro porque mais de 95% não é absorvido e a ação praticamente se restringe à luz intestinal.

Os efeitos colaterais indesejados são esteatorreia, escapes fecais com ou sem gordura, incontinência fecal, urgência retal, meteorismo e aumento da flatulência. Estes efeitos só estão presentes se houver o consumo de alimentos com teor aumentado de gordura, por isso a importância da orientação da dieta quando iniciada desta medicação. Mesmo sem diarreia ou sintomas intestinais, a medicação leva à perda de peso, pois impede a absorção de um terço das gorduras dos alimentos. Em adultos, 120 mg 3 vezes/dia, associado com dieta hipocalórica, leva à perda de peso significativa e sustentada.

O estudo mais longo em adultos durou 3 anos, no qual os pacientes em uso de orlistate mantiveram redução de IMC em média de 3,6 kg/m^2 e o grupo placebo manteve menos da metade dessa perda (1,5 kg/m^2).

Existem três estudos publicados com crianças e adolescentes em uso de orlistate, com 579 participantes. O estudo com maior número de crianças e adolescentes foi publicado por Chanoine et al. em 2005. Foi um estudo duplo-cego, controlado e randomizado, envolvendo 528 adolescentes entre 12 e 16 anos de idade e obesos (IMC acima do percentil 95 mais 2 pontos), dos quais 348 foram randomizados para orlistate e 180 para placebo 3 vezes/dia. Ao final de 12 meses de intervenção, o grupo com a medicação apresentava redução de IMC de 0,55 kg/m^2, enquanto o grupo placebo havia aumentado em 0,31 kg/m^2. Dos pacientes que utilizaram placebo, 26,5% chegaram a perder 5% do peso e 13,3% perderam 10% ou mais; nos que tomaram orlistate, o percentual de pacientes que perdeu 5% do peso foi de 15,7%, e 4,5% perdeu 10% de peso ou mais. Durante todo o seguimento, foi prescrita suplementação em doses habituais com vitaminas lipossolúveis e não houve variação no nível sérico das vitaminas nestes pacientes.

Sabendo do possível efeito de redução da absorção de vitaminas lipossolúveis, McDuffie et al. conduziram um estudo em 20 adolescentes, entre 12 e 17 anos, obesos (IMC acima do percentil 95), dosando as vitaminas lipossolúveis antes e após 1, 3 e 6 meses do uso de orlistate 120 mg, 3 vezes/dia, associado à suplementação polivitamínica diária contendo 5.000 UI de vitamina A (80% retinol e 20% betacaroteno), 400 UI de vitamina D (ergocalciferol), 30 UI de vitamina E (acetato de DL-alfatocoferol) e 25 mcg de vitamina K (fitonadiona). O estudo mostrou que, com esta suplementação:

- Não houve alteração das vitaminas A e E.
- A vitamina K deve ser reposta em maior quantidade, pois, embora não tenha havido alterações do tempo de protrombina, o valor de filoquinona tendeu a ficar mais baixo entre o início e o término do tratamento, ainda que não houvesse diferença estatística após 6 meses.
- Em relação à vitamina D, 3 dos 17 adolescentes precisaram receber suplementação adicional de 5.000 UI/dia, porque os valores de colecalciferol apresentaram-se abaixo de 9 ng/mL após 1 mês do tratamento (importante ressaltar que, em alguns adolescentes, o valor pré-tratamento de vitamina D já era baixo).

A conclusão do estudo é que dosagens séricas de vitamina D devam ser monitoradas, pois, nesta faixa etária, valores circulantes adequados de vitamina D são significativos para a formação de massa óssea adequada.

Em relação à formação de cálculos biliares, no estudo de Chanoine et al., houve relato de um caso de colecistite aguda que necessitou de intervenção cirúrgica. Os pacientes que iniciaram quadro de litíase biliar durante o tratamento com orlistate apresentavam também redução de peso significativa (perda de 8 a 29 kg). Outro ponto interessante presente nos resultados deste estudo com orlistate em adolescentes foi que ambos os grupos apresentaram ganho de massa muscular entre o início e o final (12 meses após) e, enquanto a perda de massa gorda nos pacientes que usaram orlistate foi de 2,4 kg, no grupo placebo a perda foi de 0,380 kg.

O tratamento com orlistate é aprovado em crianças e adolescentes obesos a partir dos 12 anos de idade, com obesidade não responsiva à mudança de estilo de vida.

Esta é uma medicação com poucos efeitos colaterais sistêmicos e, por isso, é uma boa opção em pacientes com alteração de pressão arterial ou com contraindicação para o uso de sibutramina, pelo uso de outros medicamentos associados

Deve-se utilizar uma cápsula de 120 mg nas 3 principais refeições (café, almoço e jantar). Doses maiores que 120 mg não produzem efeito de redução de absorção de gorduras adicional.

Vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), principalmente vitaminas D e K, devem sempre ser suplementadas em dose habituais de reposição, durante todo o tratamento com orlistate, independentemente da dosagem sérica.

Pacientes que tenham distúrbios de absorção intestinal (doença celíaca, doença de Crohn), intolerância alimentar ou outros tipos de doença inflamatória intestinal devem ser cuidadosamente avaliados, mas, em geral, não apresentam quadros de obesidade. Aqueles pacientes com baixas doses de vitamina D circulante devem ter a reposição antes de iniciar o tratamento para evitar diminuição da formação óssea nesta faixa etária.

Os estudos de prazo mais longo em crianças e adolescentes são de até 1 ano, não havendo embasamento científico para manutenção ou suspensão do tratamento após este período. Cada caso deve ser individualmente avaliado em relação aos benefícios e risco ou inconvenientes, e discutido com cuidadores.

Outros medicamentos

Metformina

A metformina é um antidiabético oral que reduz a glicemia plasmática por vários mecanismos, sendo o principal deles a redução da gliconeogênese hepática, aprovado para o tratamento de DM2 em adultos e, em crianças, a partir de 10 anos de idade. Além de reduzir a glicemia nos pacientes diabéticos, evita a progressão de intolerância à glicose para DM2, segundo estudo envolvendo uma grande coorte de pacientes adultos.

Em crianças e adolescentes, a metformina tem sido proposta no tratamento da obesidade infantil. Em 2009, Park et al. publicaram uma revisão sistemática de estudos em que a metformina foi utilizada em crianças e adolescentes não diabéticos, com objetivo de melhora de peso e/ou resistência à ação da insulina. Foram incluídos apenas estudos de duração superior a 6 meses, duplo-cego e controlados com placebo. Cinco estudos, realizados entre 2001 e 2008, foram incluídos, e o uso da metformina reduziu o IMC médio em 1,15 kg/m² em relação ao placebo, reduziu a insulinemia de jejum em média de 5 UI/mL (em 78% dos participantes) e diminuiu o HOMA-IR em 1,28. Houve redução em média de 8 mg/dL no colesterol total, sem alteração significativa nas frações individualmente, nem na glicemia de jejum. O efeito colateral mais frequente foi gastrointestinal, como diarreia, dor ou desconforto abdominal, sendo este motivo de apenas 1 abandono do tratamento. As doses utilizadas variaram entre 1.000 e 2.000 mg/dia, e os pacientes tinham entre 6 e 19 anos de idade.

Todos os estudos realizados com metformina em crianças e adolescentes não diabéticos envolveram crianças com critérios de resistência à insulina (insulinemia de jejum aumentada ou HOMA elevado). Os estudos envolvendo o uso de metformina em crianças para tratamento da obesidade englobam, na maioria, entre 20 e 40 participantes (nenhum estudo conduzido com mais de 100 pacientes ou multicêntrico).

Em relação à melhora da resistência à insulina, os estudos são controversos, talvez por ser esta uma variável difícil de ser estabelecida nesta fase de desenvolvimento. O aumento na secreção de hormônio de crescimento (GH) endógeno aumenta a resistência insulínica fisiologicamente neste período, podendo mascarar algum efeito da metformina. Além disso, não existe, até o momento, um consenso sobre qual seja a melhor forma de se aferir a resistência à insulina em crianças e adolescentes (excluindo-se o método padrão-ouro, que é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico).

A metformina também vem sendo estudada como tratamento de outras comorbidades da obesidade, como na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Redução de 25% da prevalência de esteatose hepática, avaliada por ultrassonografia e diminuição nos níveis séricos de transglutaminase hepática (TGP) já foram descritos no grupo que usou metformina. O estudo TONIC, conduzido em 10 centros de estudo nos EUA para avaliar o benefício no uso de metfomina 500 mg 2 vezes/dia em crianças e adolescentes com esteatose hepática confirmada por biópsia, não mostrou benefícios.

Em paciente em uso de medicamentos antipsicóticos que favorecem ganho de peso (olanzapina, clozapina), a metformina parece diminuir o ganho de peso e melhorar o perfil metabólico. Embora a maioria dos estudos seja curta, de 12 a 16 semanas, nos casos em que pode haver contraindicação para a associação de outras medicações (p. ex., sibutramina), casos em que o ganho de peso teve correlação com a introdução da medicação psiquiátrica ou em casos de síndrome metabólica associada ou história familiar importante de doenças metabólicas, a associação da metformina pode ser útil. A dose utilizada é a de 500 mg 1 vez/dia antes do almoço, aumentando para 500 mg ou 850 mg antes do almoço e antes do jantar, caso a medicação esteja sendo bem tolerada e haja benefício na utilização.

Atualmente, os casos de acidose lática são cada vez menos descritos. Acredita-se que a incidência em adultos esteja entre 2 e 9 casos a cada 100.000 pacientes tratados.

A Tabela 3 resume os principais achados dos principais estudos com sibutramina, orlistate e metformina.

Topiramato

O topiramato é utilizado no controle de epilepsia, no tratamento da síndrome de Lenaux-Gastaut e na profilaxia da enxaqueca, mas certamente tem ação nas vias de regulação do apetite e adipogênese e, recentemente, foi aprovado pela Foods and Drugs Administration (FDA) associado à fentermina para tratamento da obesidade nos Estados Unidos.

Em crianças em uso de topiramato para controle de crises convulsivas, a redução do apetite é notada em 40% dos pacientes e a perda de peso involuntária chega a ocorrer em mais de 10%.

Há um estudo aberto em crianças com obesidade grau III descrevendo o uso de topiramato. Os principais efeitos colaterais são: lentificação do sistema nervoso central (SNC), sonolência, confusão e parestesias de extremidades.

Tabela 3. Resumo dos principais estudos realizados em crianças e adolescentes com sibutramina ou orlistate ou metformina

	Berkowich, 2006, sibutramina	Chanoine, 2005, orlistate	Love-Osborne, 2008, metformina
Multicêntrico	Sim	Sim	Não
Número total de pacientes	498	539	85
Pacientes medicamento	368	357	60
Pacientes placebo	130	182	25
Tempo de duração	12 meses	13 meses	6 meses
Idade em anos	13,7 (12-16)	13,5 (12-16)	15,7 (12-19)
IMC (kg/m²)	36,1	35,4 (4,1)	39,7 (28,7-55)
Z-IMC	–		
Comorbidades aceitas		IMC 2 pontos acima do percentil 95	Resistência à insulina (HOMA > 3,5; insulina de jejum > 25 Ui/L)
Média de perda IMC – grupo medicamento	-3,1 kg/m²	-0,55 kg/m²	
Média de perda de IMC – grupo placebo	-0,3 kg/m²	+0,51 kg/m²	
Percentual de abandono – grupo medicamento	24%	34%	20%
Percentual de abandono – grupo placebo	38%	35%	36%
Efeitos adversos – grupo medicamento	Taquicardia, boca seca, constipação intestinal, hipertensão, insônia, cefaleia, rinite	Esteatorreia (50%), escape gorduroso (30%), evacuação de óleo (23%), dor abdominal (22%), urgência fecal (20%), flato com escape (19%), náuseas (14%), aumento da frequência evacuatória (14%), incontinência fecal (9%), litíase biliar	Efeitos gastrointestinais
Efeitos adversos – grupo placebo	Taquicardia, boca seca, constipação intestinal, hipertensão, insônia, cefaleia, rinite	Esteatorreia (8%), escape gorduroso (4%), evacuação de óleo (2%), dor abdominal (11%), urgência fecal (11%), flato com escape (3%), náusea (13%), aumento da frequência evacuatória (9%), incontinência fecal (0,6%)	
Perda > 5% do peso – grupo medicamento	69,8%	67%	23%
Perda > 5% do peso – grupo placebo	21,5%	21%	Nenhum
Perda > 10% do peso – grupo medicamento	45,6%	34%	Não comentado
Perda > 10% do peso – grupo placebo	6,3%	6%	Zero

Leptina recombinante

Leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos que, em situações fisiológicas, atua em receptores no centro de saciedade induzindo diminuição do consumo alimentar.

Pode ser útil na deficiência de sua produção. Em 1999, Farooqi et al. descreveram o caso de uma paciente do sexo feminino, na época com 9 anos de idade, filha de pais consanguíneos, com história de hiperfagia desde o nascimento e obesidade muito grave, peso de 94,9 kg e estatura 140 cm correspondendo a + 4,8 Z-IMC acima do esperado para idade e sexo; a leptina sérica era indetectável. Após o tratamento com leptina recombinante, houve perda de 16 kg, sem repercussão na estatura.

O tratamento com leptina recombinante só é efetivo nos raros casos desta deficiência, descritos normalmente em famílias de origem paquistanesa. Nos casos de obesidade poligênica (maior parte), o tratamento com leptina recombinante não exerce efeito sobre o peso.

Antidepressivos

Medicamentos antidepressivos como a fluoxetina e a sertralina parecem ter boa resposta no tratamento de transtornos compulsivos. Os principais efeitos colaterais são constipação intestinal, insônia, náuseas, astenia e diminuição de libido.

Referências bibliográficas

1. Albert K, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – A new worldwide definition. Lancet. 2004;366 (9491):1059-62.
2. Allison DB, Paultre F, Heymsfield SB, Pi-sunyer FX. Is the intra-uterine period really a critical period for the development of adiposity? Int J Obes Relat Metab Disord. 1995;19:397-402.
3. Atabec ME. Pirgon O. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: 6-month, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. J Pediatric Endocrinol. 2008;21:339-48.
4. Baylei CJ. Metformin – An update. Gen Pharmacol. 1993;24(6):1299-309.
5. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, Hoppin AG, Owen S, Perry AC et al. Effects of sibutramin treatment in obese adolescents. Ann Intern Med. 2006;145(2):81-90.
6. Borgström B. Mode of action of tetrahydrolipstatin: a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. Biochim Biophys Acta. 1988;962(3):308-16.
7. Bouchard C. Genetics of obesity: overview and research direction. In: Bouchard C. The genetics of obesity. Boca Raton: CRC Press, 1994. p.223-33.
8. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM. Sibutramine produces dose-related weight loss. Obesity Res. 1999;7:189-98.
9. Bray GA. Obesity – A time bomb to be refused. Lancet. 1998;352:160-1.
10. Cercato C, Mancini MC, Arguello AMC, Passos VQ, Villares SMF, Halpern A. Systemic hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia in relation to body mass index: evaluation of a Brazilian population. Rev Hosp Clin Med. 2004;59(3):113-8.
11. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293(23):2873-83.
12. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean APH. Bariatric surgery – A systematic review and meta-analysis. 2004;292:1724-37.
13. Clarson CL, Mahmud FH, Baker JE, Clark HE, Mckay WM, Schauteet VD et al. Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance. Endocr. 2009;36:141-6.
14. Craig ME, Cowell CT, Larsson P, Zipf WB, Reiter EO, Albertsson Wikland K et al. Growth hormone treatment and adverse events in Prader-Willi syndrome: data from KIGS (the Pfizer International Growth Database). Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(2):178-85.
15. Danford LC, Schoeller DA, Kushner RF. Comparison of two bioeletrical impedance models for total body water measurements in children. Ann Hum Biol. 1992;19:603-7.
16. Daniels SR, Long B, Crow S, Styne D, Sothern M, Vargas-Rodrigues I et al. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of obese adolescents: result of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pediatrics. 2007;120:147-57.
17. Danielsson P, Janson A, Norgren S, Marcus C. Impact sibutramine therapy in children with hypothalamic obesity or obesity with aggravating syndromes. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(11):4101-6.
18. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA. 1999;281:235-42.
19. Davignon A, Rautaharju P, Boiselle E, Soumis F, Mégélas M, Choquette A. Normal *ECG* standards for infants and *children*. Pediatr Cardiol. 1979/80;1:123-52.
20. De Waele K, Ishkanian SL, Bogarin R, Miranda CA, Ghatei MA, Bloom SR et al. Long-acting octreotide treatment causes a sustained decrease in ghrelin concentrations but does not affect weight, behavior and appetite in subjects with Prader-Willi syndrome. Eur J Endocrinol. 2008;159(4):381-8.
21. Després JP, Prud'homme D, Pouliot MC. Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. Am J Clin Nutr. 1999;54:471-7.
22. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Eng J Med. 2002;346:393-403.
23. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Predicting sleep apnea and excessive day sleepiness in the severely obese – Indicators for polysomnography. Chest. 2003;123:1134-41.
24. Dixon JB. Quality of life after lap-band placement: influence of time, weight loss and comorbidities. Obes Res. 2001;9:713-21.
25. Eiholzer U, l'Allemand D, van der Sluis I, Steinert H, Gasser T, Ellis K. Body composition abnormalities in children with Prader-Willi syndrome and long-term effects of growth hormone therapy. Horm Res. 2000;53(4):200-6.
26. Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. Horm Res. 2005;63(1):33-9.
27. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.
28. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med. 1999;341(12):879-84.
29. Farooqui IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank E, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N Engl J Med. 2003;348:1085-95.
30. Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(3):443-51.
31. Finer N, Ryan DH, Renz CL, Wkin AC. Prediction of response to sibutramine therapy ion obese non-diabetic and diabetic patients. Diabetes Obes Metab. 2006;8(2): 206-13.
32. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. N Engl J Med. 1995;333:1165-70.
33. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. NEJM. 2002;347(7):498-504.
34. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for the clinical evaluation of weight control drugs. Food and Drug Administration, 1996.
35. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Am J Clin Nutr. 1999;69:308-17.
36. Gambineri A, Patton L, De Iasio R, Cantelli B, Cognini GE, Filicori M et al. Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):3854-62.
37. Garrido Jr. AB. Situações especiais: tratamento da obesidade mórbida. In: Halpern A, Matos AFG, Suplicy H, Mancini MC, Zanella MT (es.). Obesidade, São Paulo: Lemos, 1998. p.331-40.
38. Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. Obes Rev. 2003;4:25-42.
39. Halpern A, Mancini MC, Magalhaes ME, Fisberg M, Radominski R, Bertolami MC et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2010; 2: 55.
40. Halpern A, Mancini MC. Diabesity: are weight loss medications effective? Treat Endocrinol. 2005;4(2):65-74.
41. Hauptman JB, Jeunet FS, Hartmann D. Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18-0647 (tetrahydrolipstatin). Am J Clin Nutr. 1992;55(1 Suppl):309S-313S. Review.
42. Hedges DW, Reimherr FW, Hoopes SP, Rosenthal NR, Kamin M, Karim R et al.Treatment of bulimia nervosa with topiramate, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial part 2: improvement in psychiatrics measures. J Clin Psychiatry. 2003;64(12):1449-54.
43. Hermansen K, Mortensen LS. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. Drug Saf. 2007;30(12):1127-42.
44. Heusser K, Engeli S, Tank J, Diedrich A, Wiesner S, Janke J et al. Sympathetic vasomotor tone determines blood pressure response to long-term sibutramine treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(4):1560-3.
45. Hoopes SP, Reimherr FW, Hedges DW, Rosenthal NR, Kamin M, Karim R et al. Treatment of bulimia nervosa with topiramate, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial part 2: improvement in binge and purge measures. J Clin Psychiatry. 2003;64(11):1335-41.
46. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares, 2008-2009. Disponível em: www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_analise_consumo/pofanalise_2008_2009.pdf. Acessado em: 3/3/2015.
47. Jeanrenaud B. An hypothesis on the aetiology of obesity: dysfunction of the central nervous system as a primary cause. Diabetologia. 1985;28(8):502-13.
48. Jenkins DJ, Wolever TM, Vuksan V. Nibbling versus gorging: metabolic advantages of increased meal frequency. N Engl J Med. 1989; 321:929-34.
49. Levisohn PM. Safety and tolerability of topiramate in children. J Child Neurol. 2000;15 Suppl 1:S22-6.
50. Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T et al. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. Acta Paediatr. 1998;87(1):28-31.
51. Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. Acta Paediatr Suppl. 1999;88(433):109-11.
52. Lookene A, Skottova N, Olivecrona G. Interactions of lipoprotein lipase with the active-site inhibitor tetrahydrolipstatin (Orlistat). Eur J Biochem. 1994;222(2):395-403.
53. Lustig RH, Greenway F, Velasquez-Mieyer P, Heimburger D, Schumacher D, Smith D et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of a long-acting formulation of octreotide in promoting weight loss in obese adults with insulin hypersecretion. Int J Obes (Lond). 2006;30(2):331-41.
54. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE et al. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(6):2586-92.
55. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. Eur J Endocrinol. 2008;158(2):179-87.
56. Mancini MC, Aloe F. Obesidade, apnéia obstrutiva do sono e distúrbios respiratórios. In: Halpern A, Matos AFG, Suplicy H, Mancini MC, Zanella MT (eds.). Obesidade. São Paulo: Lemos, 1998. p.153-70.
57. Mancini MC. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001;45:584-608.
58. Mancini MC. Tratamento farmacológico da obesidade: medicamentos calorigênicos. In: Halpern A, Matos AFG, Suplicy H, Mancini MC, Zanella MT (eds.). Obesidade. São Paulo: Lemos, 1998. p.297-303.
59. Marchena Yglesias PJ, García González I, Rico Villoria N, Castellanos Llauger P, Ricart Conesa A. Lactic acidosis caused by metformin. An Med Interna. 2008;25(3):153-4.

60. McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. Effects of orlistate on fat-soluble vitamins in obese adolescents. Pharm. 2002;22(2):814-22.
61. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Frazer TE et al. Efficacy of orlistat as an adjunct to behavioral treatment in overweight African American and Caucasian adolescents with obesity-related co-morbid conditions. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004;17(3):307-19.
62. McGrovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C et al. Treatment of pediatric obesity: a systematic reviem and meta-analysis of randomized trials. JCME. 2008;93(12):4600-5.
63. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, Johnson F, Fujioka K et al. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Hum Hypertens. 2002;16(1):5-11.
64. Medical News Today. Data demonstrate impact of weight loss with sibutramine on cardiovascular risk factors for obese patients. 2004 May. Disponível em: www.medicalnewstoday.com/index.php. Acessado em: 27/1/2006.
65. Miller LJ. Management of atypical antipsycothic drug-induced weight gain: focus on metformin. Pharmacotherapy. 2009;29(6):725-3.
66. Nadeau KJ, Ehlers LB, Zeitler PS, Love-Osborne K. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. Ped Diab. 2009;10:5-13.
67. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014;384(9945):766.
68. Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. Eur J Pediatr. 2004;163(12):738-41.
69. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatment for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. Lancet. 2007; 369:71-7.
70. Park MH, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. Diabetes Care. 2009;32:1743-5.
71. Ravussin E, Swinburn BA. Pathophysiology of obesity. Lancet. 1992;340:404-8.
72. Reubinoff BE, Grubstein A, Meirow D. Effects of low-dose estrogen oral contraceptives on weight, body composition, and fat distribution in young women. Fertil Steril. 1995;63:516-21.
73. Rodrigues AM, Randominski RB, Suplicy Hde L, De Almeida SM, Niclewicz PA, Boguzewski CL. The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity. JCEM. 2002;87(4):1621-6.
74. Rossner S. Factors determining the long-term outcome of obesity treatment. In: Bjorntorp P, Brodoff BN (eds.). Obesity. New York: J B Lippincott, 1992. p.712-9.
75. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: update meta-analysis. BMJ. 2007;335(7631):1194-9.
76. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment fo non-diabetics paediatric non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:871-9.
77. Seidell JC. Epidemiology: definition and classification of obesity. In: Kopelman PG, Stock MJ (eds.). Clinical obesity. London: Blackwell Science, 1998. p.1-17.
78. Sjöstrom L, Kvist H, Cederblad A, Tylen U. Determination of total adipose tissue and body fat by computed tomography. Am J Physiol. 1986;736-45.
79. Sjöstrom L, Rissanen A, Andersen T. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet. 1998;352:167-72.
80. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. The CARDIA Study.Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. JAMA. 1994;271:1747-51.
81. Snyder EE. The human obesity gene map: the 2003 update. Obes Res. 2004;12: 369-439.
82. Sramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SP, Rowe ED, Mendel CM, Levy B et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial. J Hum Hypertens. 2002;16(1):13-9.
83. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnett SP, Tepsa M, Yap F et al. Randomized, controlled trial of metfomrin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(6):2074-80.
84. Torgerson J, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004;27:155-61.
85. Tremblay A, Simoneau J, Bouchard C. Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism. Metabolism. 1994;43:814-8.
86. Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in management of obesity and related disorders: an update. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1): 441-52
87. van Baak MA, van Mil E, Astrup AV, Finer N, Van Gaal LF, Hilsted J et al. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance (STORM trial). Am J Clin Nutr. 2003;78(2):209-14.
88. Waden TA, Berkowitz RI, Womble LG. Randomised trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N Engl J Med. 2005;353:2111-20.
89. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med. 2004;350:2362-74.
90. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. N Engl J Med. 1997;337:869-73.
91. WHO Consultation on Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Genvea: World Health Organization, 1998.
92. Wilson GT, Fairburn CG. Cognitive treatments for eating disorders. J Consulting Clin Psychol. 1993;61:261-9.
93. Yanovski SZ, Yanovski JA. Drug therapy: obesity. N Engl J Med. 2002;346(8): 591-602.
94. Zelissen PM, Stenlof K, Lean ME, Fogteloo J, Keulen ET, Wilding J et al. Effect of three treatment schedules of recombinant methionyl human leptin on body weight in obese adults: a randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2005;7(6):755-61.

31 Distúrbios do Metabolismo Lipídico

Edna Regina Nakandakare
Marisa Passarelli
Eder C. R. Quintão

SUMÁRIO

Importância dos lipídios e de outros fatores de risco na doença cardiovascular

Fatores de risco para doença cardiovascular são divididos em primários e secundários e apresentam efeito aditivo sobre a mortalidade, de acordo com sua manifestação e associação em um mesmo indivíduo. Fatores de risco primários e imutáveis incluem idade, gênero masculino e existência de doença cardiovascular prévia na família (doença arterial coronariana em parente de primeiro grau: homem < 55 anos ou mulher < 65 anos). São considerados fatores primários mutáveis: diabete melito, hipertensão arterial, tabagismo, hipercolesterolemia e redução do HDL-colesterol (HDL-C). Obesidade, sedentarismo e fatores psicossociais são fatores de risco secundários e mutáveis. Hiper-homocisteinemia, hiperfibrinogenemia, aumento de Lp(a) e de proteína C reativa são alterações bioquímicas que podem ser modificadas, mas cujos efeitos determinantes sobre o risco cardiovascular, sejam como marcadores ou mediadores, ainda não estão totalmente esclarecidos.

Metabolismo das lipoproteínas e aterosclerose

Triglicerídios (TG), fosfolipídios (FL) e colesterol na forma livre (colesterol livre – CL) ou esterificada (colesterol esterificado – CE) constituem os principais lipídios de importância na fisiopatologia da doença macrovascular aterosclerótica. Por sua insolubilidade em água, os lipídios são transportados na circulação sanguínea e linfática pelas lipoproteínas (LP). As LP (Figura 1) são formadas por um núcleo hidrofóbico que contém lipídios neutros – CE e TG – e vitaminas lipossolúveis, e uma superfície hidrofílica na qual se inserem CL e FL. Estes últimos, por sua natureza anfipática, garantem a afinidade entre o núcleo hidrofóbico e o meio aquoso adjacente. Além disso, diversas apolipoproteínas (apo) formam a superfície das lipoproteínas, garantindo-lhes solubilidade, arcabouço estrutural e direcionamento metabólico. Este é determinado pelo reconhecimento específico dessas apos por receptores de superfície celular e por sua atuação como cofatores enzimáticos.

A composição percentual das LP em lipídios permitiu sua classificação de acordo com a densidade e o tamanho (Figura 2). Os quilomícrons (QM) são as maiores partículas, com cerca de 1 mcm de diâmetro, densidade inferior a 1,006 g/mL, caracterizadas pelo mais elevado conteúdo de TG. Esses TG são provenientes da dieta, a qual contém cerca de 98% do seu conteúdo lipídico na forma de TG. Os QM são formados no intestino e tem como principal componente estrutural a apoB-48, além de proteínas dos grupos A, C e E. São lançados à circulação linfática onde sofrem metabolização por intermédio da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP) que transfere TG de seu núcleo para as HDL em troca por

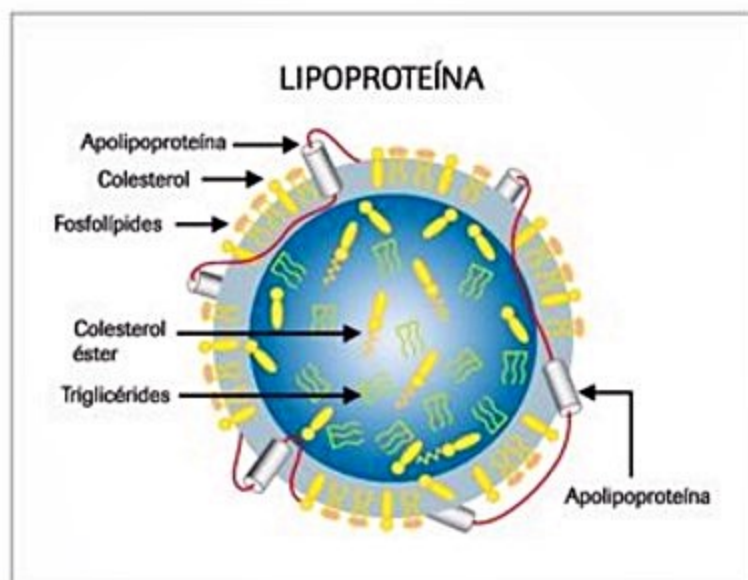



Figura 1. Estrutura da lipoproteína.

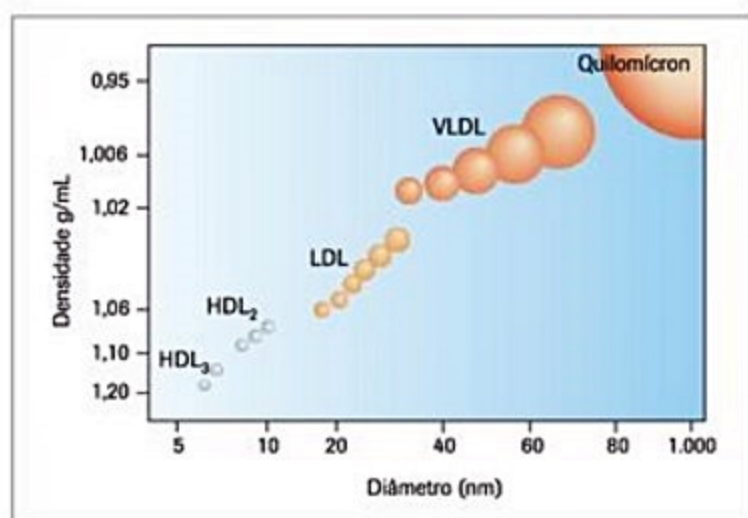



Figura 2. Classificação das principais lipoproteínas.

CE destas para os QM. Além disso, as apos de pequeno tamanho são trocadas entre HDL e QM. Através do ducto torácico, os QM atingem a circulação sanguínea, onde sofrem a ação da lipoproteína lipase (LPL) que hidrolisa TG, com liberação de monoglicerídios e ácidos graxos. Este evento favorece a redução do tamanho dos QM, que passam a ser designados QM remanescentes. Estes são rapidamente removidos da circulação graças ao reconhecimento, sobretudo, pelos receptores B/E, LRP e receptores tipo alfa-2 macroglobulinas do fígado[2].

O fígado produz as VLDL (*very low density lipoprotein* ou lipoproteínas de densidade muito baixa), que são partículas grandes, porém um pouco menores do que os QM, também isoladas na densidade inferior a 1,006 g/mL. Assim, a separação entre elas depende do tempo de ultracentrifugação. A geração de VLDL nos hepatócitos, à semelhança da de QM nos enterócitos, depende da transferência de TG para a molécula nascente de apo B100 ou apo B48, respectivamente. Isso ocorre por meio da atividade da proteína microssomal de transferência de TG (MTP), cuja atividade é negativamente modulada pela insulina.

No plasma, as VLDL sofrem ação da lipoproteína lipase, transformando-se em remanescentes de VLDL, ou IDL, e subsequentemente nas LDL. Este é um processo gradual que reduz, aos poucos, o tamanho das lipoproteínas dentro de uma mesma classe, até sua conversão à outra classe de lipoproteína. Embora, neste contexto, o evento primário seja a hidrólise dos TG pela lipoproteína lipase, concomitantemente ocorrem trocas de CE e TG (mediadas pela CETP), CL, fosfolipídios e proteínas entre as lipoproteínas. Assim, a LDL formada no final desta cascata metabólica é bastante enriquecida em CE, embora mantenha a apo B-100 advinda das VLDL como seu único componente proteico (Figura 3).

As IDL podem ser isoladas na faixa de d = 1,006 - 1,019 g/mL e as LDL, faixa de d = 1,019 - 1,063 g/mL. As LDL são as principais carregadoras de colesterol na circulação, provendo os tecidos periféricos com este esterol.

Os QM são fonte importante de ácidos graxos livres na circulação. Cerca de 36% dos ácidos graxos livres liberados dos QM pela lipoproteína lipase vão para a circulação sistêmica e são captados pelo fígado, músculo e coração para prover energia. Por outro lado, uma proporção menor dos QM é captada diretamente no tecido muscular estriado sem sofrer hidrólise, utilizando receptores análogos aos da VLDL.

No jejum, a lipoproteína lipase diminui no tecido adiposo e aumenta no músculo, principalmente no cardíaco; o oposto ocorre no estado alimentar. Desta forma, na fase alimentar, mais ácidos graxos livres dos QM se tornam disponíveis para serem armazenados, enquanto no jejum mais ácidos graxos livres serão usados como fonte de energia. Não obstante, a captação de ácidos graxos livres é maior no músculo do que no tecido adiposo.

Cerca de 95% dos triglicerídios provenientes das VLDL são captados sem conversão a ácidos graxos livres, de forma que as VLDL constituem fonte bem menor de ácidos graxos livres, quando comparada aos QM. Calcula-se que,

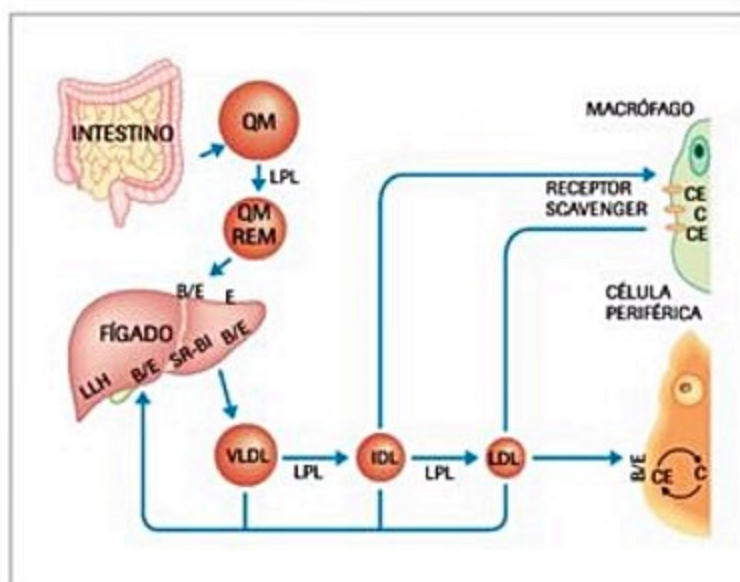



Figura 3. Esquema do metabolismo de quilomícrons, VLDL e LDL.

em um adulto saudável em jejum, apenas 20 a 25% dos ácidos graxos livres circulantes advêm da ação da lipoproteína lipase sobre o conjunto de VLDL e QM; a maior parte é então proveniente de lipólise de TG do tecido adiposo, estimulada por lipases hormônio-sensíveis, graças à diminuição da ação da insulina nesta fase.

As LDL são as principais fornecedoras de colesterol para os tecidos periféricos, graças ao seu reconhecimento principalmente pelos receptores B/E. Por outro lado, seu envolvimento na gênese da aterosclerose relaciona-se à sua captação pelos receptores scavenger, quando modificadas por oxidação, glicação, carbamilação ou associação a imunocomplexos. Em macrófagos infiltrados na íntima arterial, a expressão de receptores scavenger é positivamente modulada pela fagocitose de LDL modificadas, o que contribui para a formação de células espumosas, ricas em colesterol e material ceroide. Além disso, os macrófagos expressam diminutas quantidades de receptor B/E, o que limita o controle da concentração intracelular de colesterol. Estes eventos são fundamentais na formação da lesão aterosclerótica, aos quais se somam eventos inflamatórios[3].

A principal fonte de colesterol nas células advém da síntese deste esterol, a partir de acetil-CoA, em uma série de reações enzimáticas. A enzima-chave controladora deste processo, e que, portanto, regula o fluxo ao longo da via metabólica, é a HMGCoA redutase, a qual converte HMGCoA em ácido mevalônico.

Uma vez formado, o colesterol pode ser armazenado no citosol na forma esterificada (CE). Há um ciclo constante de esterificação do colesterol, principalmente com o ácido oleico, e hidrólise de colesterol éster. Nestes processos, atuam as atividades da acilcolesterol aciltransferase e colesterol éster hidrolase. Esse processo é regulado de modo bastante estreito e impede o aumento do conteúdo de CL, bastante tóxico às membranas celulares, principalmente à do retículo endoplasmático. Na forma esterificada, pode haver acúmulo de colesterol como gotículas de cristal líquido, visto que seu ponto de fusão é pouco acima da temperatura do corpo. Isso garante o estoque de colesterol no citosol, o qual pode ser acessado com reconversão a CL, o que garante as funções biológicas celulares, como ressíntese de membranas, produção de hormônios esteroídicos, vitamina D e ácidos biliares.

Em áreas de lesão aterosclerótica mais avançadas, observa-se redução da esterificação de colesterol em macrófagos, o que condiciona efeito citotóxico induzido pelo colesterol livre, graças à indução de estresse de retículo endoplasmático. A apoptose resultante vincula-se com maior ruptura de placa aterosclerótica.

Células enriquecidas em colesterol, seja a partir de sua síntese ou da captação de LDL pelo receptor B/E, apresentam mecanismos que garantem a regulação do conteúdo intracelular de esteróis, graças à diminuição da atividade da HMG CoA redutase e na expressão dos receptores B/E, com aumento da síntese e atividade da enzima acilcolesterol aciltransferase[4]. Estes eventos impedem, portanto, a síntese e a entrada adicional de colesterol para a célula. O inverso ocorre mediante depleção do conteúdo celular de colesterol, com aumento da HMG CoA redutase, dos receptores de membrana para LDL e redução da acilcolesterol-aciltransferase citosólica.

A base fisiológica do processo que garante a homeostase do colesterol permite compreender a ação dos inibidores da HMGCoA redutase. Com a diminuição da síntese de colesterol, portanto de seu conteúdo intracelular, aumenta a síntese de receptores B/E, reduzindo-se a concentração sérica de LDL-colesterol. De maneira análoga, os sequestradores de ácidos biliares aumentam a conversão de colesterol em ácido biliar no hepatócito. Em consequência, diminui a concentração intracelular de esteróis, com aumento da expressão dos receptores B/E que, em última instância, levam também à redução na concentração plasmática de colesterol.

A proteína de ligação ao elemento responsivo a esteróis tipo 2 (SREBP2) localiza-se na membrana do retículo endoplasmático, em íntima associação com a proteína ativadora da clivagem da SREBP (SCAP). Esta, por sua vez, associa-se com a proteína INSIG (insulin-induced gene). Colesterol e óxidos de colesterol ligam-se a SCAP e INSIG, o que aumenta a afinidade de ligação entre essas proteínas, as quais permanecem no retículo endoplasmático com a SREBP. Na ausência de esteróis, afrouxa a ligação entre INSIG e SCAP, o que permite da migração desta última, em associação à SREBP, para a membrana do complexo de Golgi (complexo secretório celular). Neste local, a SREBP sofre duas clivagens proteolíticas mediadas pelas proteases S1 e S2. Isso libera o fragmento amino terminal da SREBP que contém zíper de leucina e atua como fator de transcrição, graças à indução da transativação dos genes que codificam para o receptor B/E, HMGCoA redutase e PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9). Assim, a depleção inicial de colesterol celular é contrarregulada pela maior captação e síntese[5]. Não obstante, a PCSK9 atua degradando o receptor B/E e, portanto, regulando esta via e impedindo a receptação hepática de VLDL e LDL[6].

A Lp(a) é uma lipoproteína que migra na fração pré-beta da eletroforese, mas que, à ultracentrifugação, encontra-se na faixa de densidade acima de 1,006 g/mL. É uma LDL na qual a apo B está associada covalentemente por pontes bissulfeto a uma proteína de alto peso molecular designada apo(a). Sua origem não era compreendida pelo fato de não estar presente na VLDL, precursora da LDL. Posteriormente, demonstrou-se que a apo(a) é sintetizada no fígado e se une à apo-B da LDL na membrana externa do hepatócito ou no plasma, por mecanismo ainda desconhecido. Ao contrário da LDL, a Lp(a) não é removida pelos receptores hepáticos conhecidos e é metabolizada nos rins.

A razão da aterogenicidade da Lp(a) é pouco conhecida. Apo(a) apresenta muita analogia estrutural com o plasminogênio, precursor da enzima plasmina que acarreta conversão de fibrinogênio em fibrina. Admite-se que a Lp(a), embora inativa, compete com o plasminogênio pelo mesmo inibidor do fator ativador de plasmina tis-

sular, favorecendo, assim, a formação de plasmina e, consequentemente a produção de fibrina[7].

O excesso de colesterol celular é controlado pela remoção deste lipídio, juntamente com fosfolipídios, por intermédio das HDL. Este mecanismo é de especial importância nos macrófagos, os quais, conforme descrito, removem grandes quantidades de LDL quimicamente modificada[8].

As HDL são lipoproteínas com origens múltiplas (Figura 4) geradas durante o metabolismo das VLDL e QM pela lipoproteína lipase, pela produção hepática e intestinal de apo A-I e pela exportação do excesso de colesterol destes órgãos por intermédio do transportador ABCA-1 (ATP binding cassete transporter A1), descrito a seguir. Entre todas as lipoproteínas, as HDL são as de menor tamanho e maior densidade (d = 1,063 – 1,21 g/mL)[9].

No processo de hidrólise de TG pela lipoproteína lipase, ocorre projeção de componentes de superfície das lipoproteínas, como colesterol livre, fosfolipídios e proteínas (principalmente apo A-I), decorrente da diminuição no volume destas partículas. Estas projeções destacam-se rapidamente, dando origem às pré-beta HDL ou HDL nascentes. Estas apresentam estrutura lamelar rica em fosfolipídios e colesterol livre, e são ótimas aceptoras de colesterol celular.

A remoção de colesterol celular pelas apolipoproteínas A-I livres ou pré-beta HDL ocorre graças à sua interação com o transportador ABCA-1, ou receptor de HDL. Trata-se de processo ativo, por meio do qual a energia liberada pela hidrólise de duas moléculas de ATP, ligadas ao transportador, promove a translocação de CL do folheto interno para o externo da membrana plasmática. Este processo parece envolver a ativação de janus cinase 1 (JAK1), a qual favorece a interação entre apo A-I e ABCA-1 e, daí, a estabilidade do receptor.

Uma vez na HDL, o colesterol sofre ação da enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), transformando-se em CE que se desloca para o núcleo hidrofóbico da partícula. Em decorrência, as HDL aumentam gradativamente de tamanho, assumindo o formato mais esférico, sendo denominadas de HDL3. Mediante ação da CETP, as HDL3 recebem CE das LDL, VLDL e QM, enquanto doam CE para essas lipoproteínas. Isso gera HDL maiores, denominadas HDL2, as quais também removem colesterol celular por intermédio dos receptores ABCG-1 (ATP *binding cassete transporter* G-1). Além de colesterol, o ABCG-1 também exporta óxidos de colesterol, derivados oxigenados do colesterol que tendem a se acumular na lesão aterosclerótica, exercendo ação inflamatória e citotóxica.

O colesterol celular pode, ainda, ser removido por difusão, graças à interação dos componentes lipídicos da HDL com a superfície celular. Este é um processo lento, que pode ser facilitado pelo receptor SR-BI (receptor scavenger classe B tipo 1).

O CE na HDL pode ser diretamente removido por meio da interação dessas lipoproteínas com o receptor SR-BI no fígado ou órgãos esteroidogênicos, em via denominada rota direta do transporte reverso de colesterol. Por outro lado, na rota indireta, o CE transferido das HDL é removido pelo fígado por meio da captação de QM, VLDL ou LDL pelos receptores B/E ou LRP. Mutações no receptor SR-BI condicionam maior elevação de HDL-colesterol no plasma, porém associam-se ao maior espessamento da camada íntima média da carótida.

Ambas as vias do transporte reverso de colesterol são consideradas antiaterogênicas, já que integram o sistema de retirada do excesso de colesterol periférico e sua eliminação na forma livre ou de ácidos biliares na bile, seguindo-se excreção fecal. Como os receptores SR-BI removem apenas o CE das HDL, as quais também têm seu conteúdo de TG depletado pela ação da lipoproteína lipase hepática, as apo A-I livres ou pré-beta HDL resultantes reiniciam o ciclo de retirada de colesterol celular. As apos A-I são, ainda, captadas e degradadas pelo complexo de receptores cubilina/megalina no rim[10].

O detalhamento, *in vivo* e *in vitro*, do metabolismo das HDL e de suas propriedades antiaterogênicas vai ao encontro aos resultados de importantes estudos populacionais prospectivos. Neles, demonstra-se uma associação inversa entre HDL e doença arterial coronariana, ainda mais forte do que a associação positiva entre esta doença e as concentrações plasmáticas de LDL-C. Grande parte do papel antiaterogênico das HDL relaciona-se à sua atuação no transporte reverso de colesterol, embora outras ações protetoras sejam descritas. Dentre elas, destaca-se a redução da oxidação das LDL no interstício celular, graças à atividade de enzimas associadas à estrutura da HDL, como a paraoxonase e a PAF-acetil hidrolase. Além disso, são demonstradas atividades anti-inflamatórias, vasodilatadoras e de melhora de tolerância à glicose e sensibilidade periférica à insulina[11] (Figura 5).

Figura 4. Principais vias de formação de HDL.

Cálculo do colesterol nas frações de lipoproteínas

As frações de lipoproteínas podem ser avaliadas de maneira simplificada pela fórmula de Friedewald que consiste em medir o CT e o HDL colesterol (HDL-C), este último após precipitação em conjunto das lipoproteínas

Figura 5. Transporte reverso do colesterol mediado pela HDL.

que contêm apo B (LDL e VLDL)[12]. Para se obter a medida do LDL-C, calcula-se, aproximadamente, o valor do VLDL colesterol (VLDL-C), representado por TG/5. Assim, LDL-C = CT – HDL-C – TG/5. No cálculo de Friedewald, o limite tolerável, proposto para avaliar o VLDL-C, é 400 mg/dL de trigliceridemia.

Classificação das dislipidemias

As dislipidemias são classificadas em primárias e secundárias, de acordo com sua etiologia – isoladas ou decorrentes de outras doenças ou intervenções, respectivamente. Podem ser categorizadas como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou hiperlipidemia mista, quando o defeito metabólico, respectivamente, se reflete em concentração aumentada de colesterol ou triglicerídios isolada ou conjuntamente (Tabela 1).

Dislipidemias primárias

A hipercolesterolemia familial é a forma mais grave de hipercolesterolemia. As causas mais frequentes são monogenéticas com herança autossômica dominante, decorrentes de mutações nos genes do receptor de LDL, da apolipoproteína B ou da PCSK9. Entre as três causas de hipercolesterolemia familial, a mutação no receptor de LDL ocorre entre 85 e 90% dos casos, o defeito na apo B entre 5 e 10% e a mutação com ganho de função na PCSK9 em menos de 5%. O defeito no receptor de LDL é a causa mais comum das hipercolesterolemia, com frequência populacional entre 1/200 a 1/500 na forma heterozigótica. Nestes casos, a concentração plasmática de colesterol está cerca de 2 vezes acima do limite de normalidade, enquanto na homozigótica, de 3 a 6 vezes. Não ocorre aumento da concentração plasmática de triglicerídios. Cerca de 1.600 mutações deste receptor já foram descritas na literatura, culminando em defeitos em sua síntese, transporte pelo retículo endoplasmático e de Golgi, ligação à partícula de LDL, internalização e dissociação da partícula de LDL[13].

Elevações no LDL-C também podem ser observadas no defeito familial de apo B-100, cuja incidência é de 1:1.000 na Europa Central e menos frequente nas demais populações, cuja mutação mais frequente é Arg3500Gln. A hiper-

Tabela 1. Principais causas das dislipidemias primárias e sua incidência na população

Alteração	Causas	Frequência
Hipercolesterolemia	Defeito no receptor B/E	Em heterozigose:1:500 Em homozigose:1:1.000.000
	Defeito familial da apo B-100	1:1.000
	Defeito na PCSK9	Rara
	Hiperlipemia familial combinada	1 a 2%
	Hipercolesterolemia poligênica	1 a 5%
	Hipercolesterolemia autossômica recessiva	Raríssima
Hipertrigliceridemia	Hiperlipemia familial combinada	1 a 2%
	Hipertrigliceridemia familial	1:300
	Hiperquilomicronemia	1:1.000.000
Dislipidemia mista	Hiperlipemia familial combinada	1 a 2%
	Disbetalipoproteinemia ou tipo III	Raríssima
Hipoalfalipoproteinemia (HDL baixa)	Deficiência familial de HDL Deficiência de apo AI Apo AI-Milão Deficiência familial de LCAT Fish eye disease Doença de Tangier	1:400 Rara Raríssima Raríssima Raríssima Raríssima
Hiperalfalipoproteinemia (HDL alta)	Deficiência de CETP Deficiência de lipase hepática Déficit hepático de SR-B1	Raríssima Raríssima Raríssima

colesterolemia é decorrente da redução em 50% no clearance de LDL, em virtude da diminuição de sua ligação ao receptor B/E. Mutação com ganho de função no gene da proteína PCSK9 é a terceira causa de hipercolesterolemia autossômica dominante com frequência populacional muito baixa. A identificação da hipercolesterolemia por mutação na PCSK9 foi descrita em 2003 em família de origem francesa[14]. Outro defeito genético é o que caracteriza a hipercolesterolemia autossômica recessiva, representado por mutações na proteína ARH, uma proteína adaptadora necessária para a internalização do complexo LDL-receptor[14]. No defeito familial de apo B-100 e na hipercolesterolemia autossômica recessiva, a elevação plasmática de LDL-C é em torno de 2 vezes o valor normal[15].

A hiperlipidemia familial combinada é a forma mais comum das hiperlipidemias genéticas, aumentando de 2 a 5 vezes o risco de doença cardiovascular, atingindo cerca de 1 a 2% da população geral e 10 a 20% de pacientes com infarto agudo do miocárdio. Apesar da herança autossômica dominante, a causa genética não foi totalmente determinada. Sua caracterização genética é heterogênea e poligênica, baseia-se na alteração no cluster apoAI/CIII/AIV/AV e nos genes da lipoproteína lipase e lipase hepática. As proteínas codificadas por este *cluster* são responsáveis pelo controle de síntese de proteínas presentes nas lipoproteínas ricas em triglicerídios (QM, VLDL, IDL) e HDL. O aumento de apo CIII está associado à redução na atividade da lipoproteína lipase, diminuindo o catabolismo das VLDL. As alterações gênicas da hiperlipidemia familial combinada não são totalmente manifestadas antes da terceira década de vida, portanto, crianças portadoras da herança genética não apresentam a doença. A hiperlipidemia familial combinada caracteriza-se por aumento da produção de apo B, com elevação de LDL-C e VLDL, presença de partículas de LDL pequenas e densas. A variabilidade de apresentação dos lipídios plasmáticos dificulta a sua identificação clínica, podendo ocorrer hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia, redução de HDL e aumento de apo B[16].

A maior parte das hipercolesterolemias moderadas pode ser decorrente da hipercolesterolemia poligênica, que apresenta múltiplas alterações metabólicas que podem aumentar a concentração plasmática de LDL-C.

A hipertrigliceridemia familial é caracterizada por aumento de VLDL ricas em triglicerídios, com elevação dos triglicerídios plasmáticos entre 200 e 500 mg/dL e redução de HDL-C, embora LDL-C esteja normal. Na hipertrigliceridemia familial, ocorre aumento da produção de triglicerídios, porém, sem alterar apo B. Portanto, são produzidas VLDL maiores e mais ricas em triglicerídios[17]. O defeito genético não é conhecido e pode estar associado com a mesma alteração da hiperlipidemia familial combinada. A hipertrigliceridemia familial possui herança autossômica dominante e o diagnóstico é feito somente após a puberdade e, na maioria das vezes, difícil de distinguir da hiperlipidemia familial combinada.

A hiperquilomicronemia manifesta-se por hipertrigliceridemia grave (triglicerídios plasmáticos > 1.000 mg/dL) ocorrendo desde a infância, cujas complicações mais frequentes são pancreatite aguda e dor abdominal recorrentes. As causas primárias são a deficiência da lipoproteína lipase ou da apo CII, que é cofator da lipoproteína lipase. Pela falta da lipoproteína lipase, os triglicerídios dos quilomícrons e das VLDL não são hidrolisados, dificultando a ligação das partículas aos receptores específicos, reduzindo o seu catabolismo[17]. Outras alterações genéticas foram identificadas como causa de hipertrigliceridemia grave, mutações no gene da *glycosylphosphstidylinositol-anchored HDL-binding protein 1* (GPHDLBP1), proteína que ancora a LPL no endotélio, além do apo AV, responsável pela estabilidade da LPL[18].

A disbetalipoproteinemia familial ou hiperlipemia do tipo III de Fredrickson ou hiperlipidemia dos remanescentes, de rara frequência na população, caracteriza-se pelo acúmulo de partículas remanescentes com maior conteúdo de colesterol. Manifesta-se por hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia moderada ou grave, cujos valores variam entre 300 e 400 mg/dL. As alterações metabólicas são exacerbadas pela coexistência de obesidade, diabete melito ou ingestão de álcool. A etiologia da disbetalipoproteinemia está associada com genótipo apo E2/E2 ou a presença de mutação na apolipoproteina E. Estas alterações levam à redução na remoção de lipoproteínas remanescentes, pela menor ligação das partículas aos receptores específicos no fígado. Pelo fato de as partículas permanecerem maior tempo em circulação, ocorre redução no conteúdo de triglicerídios, dada a hidrólise pela lipoproteína lipase, o que torna as lipoproteínas relativamente com maior conteúdo de colesterol, que está associado ao aumento no risco de DCV prematura[19].

A apo E ocorre na população em três genótipos (e2, e3 e e4), com frequência em torno de 8%, 77% e 15%, respectivamente. Estes 3 alelos manifestam-se em 6 fenótipos: 3 homozigóticos (E2/E2, E3/E3 e E4/4) e 3 heterozigóticos (E2/E3, E2/E4 e E3/E4), sendo que cerca de 60% da população é E3/E3. As diferenças nos fenótipos de apo E alteram a afinidade das lipoproteínas pelos receptores de remanescentes e B/E. Sabe-se que a apo E2 apresenta menor afinidade pelos receptores, enquanto a apo E4, maior afinidade.

Hipoalfalipoproteinemias

Hipoalfalipoproteinemias são caracterizadas pela baixa concentração de HDL-C. Diversas causas primárias foram descritas (Tabela 2). A deficiência familial de HDL, doença autossômica dominante, é caracterizada por concentrações de HDL-C menores que 30 mg/dL nos homens e 40 mg/dL nas mulheres, associada ao aumento no risco de doença cardiovascular[20]. Provavelmente é causada por alterações poligênicas que não são bem conhecidas.

A deficiência familial de apo AI pode ser causada por mutações no gene da apo AI ou no lócus apoA1/apoC3/apoA4/apoA5 e apresenta herança autossômica recessiva[21]. Caracteriza-se por acentuada redução na concentração plasmática de HDL-C (< 5 mg/dL) e pelas manifestações clínicas que incluem a presença de xantomas

Tabela 2. Características das hipoalfalipoproteinemias primárias

Causas primárias	Defeitos genéticos	Herança	HDL-C (mg/dL)
Hipoalfalipoproteinemia familial	Desconhecido	Autossômica dominante	M < 30 F < 40
Deficiência familial de apo A-I	apo A-I/CIII/AIV	Autossômica recessiva	< 5
Apo A-I Milão	apo A-I	Autossômica dominante	~10
Deficiência familial de LCAT	LCAT	Autossômica recessiva	< 10
Fish eye disease	LCAT	Autossômica recessiva	< 10
Doença de Tangier	ABCA-1	Autossômica recessiva	< 5

eruptivos, opacidade da córnea e maior predisposição para doença cardiovascular.

Uma mutação muito estudada é a apo AI Milão, causada pela substituição da arginina pela cisteína na posição 173, com herança autossômica dominante. Apesar de reduzir a concentração de HDL, não está associada com o desenvolvimento de doença cardiovascular prematura[22]. Esta mutação provoca a formação de homodímeros com ligação dissulfeto ou heterodímeros com apo AII, que aumenta a capacidade de remover colesterol pelo ABCA-1.

Outras causas genéticas de hipoalfalipoproteinemias são deficiência familial de LCAT e fish eye disease. Ambas apresentam herança autossômica dominante causada por deficiência na atividade da LCAT. Na deficiência familial da LCAT, as mutações no gene da LCAT provocam a ausência de síntese da proteína, que resulta na falta de atividades alfa e betaesterificação. Desta forma, o colesterol da HDL e LDL não são esterificados, respectivamente.

A alteração na atividade da LCAT na fish eye disease ocorre somente na alfaesterificação, causando somente baixa concentração de HDL-C. As manifestações clínicas na deficiência familial da LCAT são HDL-C < 10 mg/dL, LDL-C baixo, anemia, doença renal crônica com proteinúria e opacidade de córnea. Já a *fish eye disease* apresenta HDL-C < 10 mg/dL e opacidade de córnea, com concentração normal de LDL-C[23].

A doença de Tangier é causada por mutação no ABCA-1 com herança autossômica recessiva e caracteriza-se pela concentração extremamente baixa de HDL-C, LDL-C reduzida, presença de infiltração de colesterol nas amígdalas, moderada hipertrigliceridemia, hepatoesplenomegalia, neuropatia e desenvolvimento precoce da aterosclerose[24-26].

Hiperalfalipoproteinemias

Hiperalfalipoproteinemia designa concentrações elevadas de HDL-C. No entanto, o valor de corte de HDL-C que define o indivíduo como portador de hiperalfalipoproteinemia não é estabelecido de maneira padronizada. Existem estudos que estabelecem de maneira arbitrária valores de HDL-C > 90 ou 100 mg/dL, ou acima do percentil 95 para a população estudada.

Alguns determinantes genéticos estão associados as hiperalfalipoproteinemias: deficiência de lipase hepática[27], deficiência de CETP e déficit funcional do SR-B1 hepático.

A deficiência de CETP foi inicialmente descrita em famílias japonesas com concentrações elevadas de HDL-C, com menor incidência de DCV e mais longevos[28]. No entanto, em populações caucasianas, foi observada proteção da aterosclerose[29]. Mutação no gene da CETP reduzindo a sua atividade diminui a transferência de colesterol esterificado da HDL para as lipoproteínas que contêm apoB, resultando no aumento de HDL-C, porém mantendo LDL-C em valor normal. A ausência completa de atividade da CETP provoca elevação de até 5 vezes no valor de HDL-C. Indivíduos heterozigotos para mutação da CETP, com redução parcial da atividade da CETP, apresentam aumento de 10 a 30% na concentração de HDL-C[30].

Dislipidemias secundárias

As causas secundárias mais comuns são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Principais causas de dislipidemias secundárias

1) Hipercolesterolemia (aumento do LDL-C)
- Hipotiroidismo
- Síndrome nefrótica
- Hepatopatias obstrutivas (colestase)
- Anorexia nervosa
- Deficiência de hormônio de crescimento

2) Hipertrigliceridemia
- Síndrome metabólica
- Diabete melito
- Consumo de álcool
- Gravidez
- Insuficiência renal
- Síndrome de Cushing
- Acromegalia
- Lipodistrofias
- Doenças de depósito de glicogênio
- Medicamentos: glicocorticoides, diuréticos, betabloqueadores, estrogênios, inibidores de protease, derivados de ácido retinoico

3) Hipoalfalipoproteinemia
- Síndrome metabólica
- Diabete melito
- Hipertrigliceridemias

Diabete melito

A resistência à insulina está relacionada com aumento na concentração de triglicerídios, redução de HDL-C e maior formação de LDL pequenas e densas, o que contribui para um estado pró-aterogênico[31]. De fato, a doença cardiovascular representa a principal causa de mortalidade em portadores de síndrome metabólica ou diabete melito tipo 2. A hipertrigliceridemia é causada, primariamente, pelo aumento da produção de triglicerídios pelo fígado e menor catabolismo dessas lipoproteínas pela lipoproteína lipase. Na vigência de hiperinsulinemia, há maior ativação da proteína de ligação ao elemento responsivo a esterol tipo 1a e 1c (SREBP1a e 1c). Em seres humanos, a SREBP1c é o principal fator de transcrição atuante no hepatócito e que favorece a transcrição de genes que codificam para enzimas envolvidas na síntese de ácidos graxos e TG. Na hiperglicemia, em razão do aumento do fluxo na via das pentoses, há ativação da proteína de ligação ao elemento responsivo a carboidratos (ChREBP), a qual favorece, entre outros eventos, a produção de SREBP-1 e, portanto, a via descrita. Este mesmo resultado é observado frente à estimulação do receptor hepático X (LXR) pela hiperglicemia.

Além da síntese *de novo* de ácidos graxos, prevalece na resistência insulínica maior aporte destes lipídios advindos do tecido adiposo. O defeito do sinal insulínico condiciona perda da inibição da atividade da lipase hormônio-sensível. Além disso, esta enzima é estimulada por hormônios contrarreguladores da insulina, como cortisol, GH e catecolaminas. Ácidos graxos são transportados em grande parte para o fígado, em associação à molécula de albumina. O aumento do *pool* hepático de ácidos graxos leva à maior síntese de TG.

A MTP, que normalmente tem sua atividade freada pela insulina, encontra-se aumentada na resistência insulínica, o que favorece a transferência de TG para a molécula nascente de apo B-100. Este mesmo evento ocorre com a apo B-48 no enterócito. Assim, formam-se grandes partículas de VLDL e QM, lançadas à circulação. Ressalta-se ainda que, por receberem lipídios à medida em que são traduzidas no retículo endoplasmático, a apo B-100 e a apo B-48 têm diminuídas suas taxas de degradação, o que contribui para a secreção de VLDL e QM grandes.

O acúmulo de ácidos graxos na superfície dessas lipoproteínas prejudica a ação da lipoproteína lipase, o que contribui também para a hipertrigliceridemia. Esta condição é ainda mais agravada pelo prejuízo na síntese e na atividade da lipoproteína lipase na resistência insulínica. A insulina estimula a síntese muscular de lipase e aumenta e diminui, respectivamente, a produção hepática de apo C-II e apo C-III. A apo C-II estimula a lipase enquanto a apo C-III a inibe. Na resistência insulínica, a razão C-II/C-III encontra-se diminuída.

A atividade da CETP é maior na vigência de hipertrigliceridemia. Desse modo, há maior transferência de TG das VLDL para LDL, em troca por CE. LDL enriquecidas em TG tornam-se melhor alvo para ação da lipase hepática, o que, gradativamente, reduz seu tamanho, com geração de LDL pequenas e densas, muito aterogênicas, por atravessarem a camada endotelial com facilidade e serem mais oxidadas. Além disso, LDL pequenas são menos reconhecidas pelos receptores B/E do fígado e periferia.

A atividade da CETP também contribui para redução do conteúdo de colesterol a HDL-C, pelas mesmas razões explicadas acima. Além disso, o prejuízo na atividade da lipoproteína lipase reduz a geração de pré-beta e, daí, o HDL-C.

Com a elevação de SREBP1c no fígado, há maior liberação do micro RNA-33, o qual corresponde a sequência intrônica no gene SRBF1. Este micro RNA impede a tradução do mRNA de ABCA-1, o que reduz a geração de HDL pelo fígado. Portanto, há uma nova conexão entre hipertrigliceridemia e redução de HDL-colesterol[32].

O catabolismo da apo AI está aumentado no DM tipo 2. Em parte, isto se deve à inflamação crônica que acompanha os estados de resistência à insulina. Mediadores inflamatórios ligam-se às HDL e deslocam apo A-I da superfície da lipoproteína, a qual é mais catabolizada no rim.

Síndrome nefrótica

A alteração mais frequente na síndrome nefrótica é a elevação na concentração plasmática de LDL-C, às vezes acompanhada por aumento na concentração de VLDL. A causa mais provável é o aumento da produção hepática de VLDL e maior conversão em LDL.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é uma causa comum de hiperlipidemia. A manifestação clássica é a elevação na concentração de LDL-C, mas também pode haver hipertrigliceridemia. A elevação de LDL-C é associada à diminuição da remoção de LDL em razão da menor síntese de receptor de LDL. O hipotireoidismo também pode reduzir a atividade da lipoproteína lipase, predispondo ao aumento da concentração plasmática de triglicerídios[33].

Consumo de álcool

A ingestão regular de bebidas alcoólicas pode alterar sobremaneira o metabolismo dos triglicerídios. O álcool é metabolizado basicamente por meio de três vias: catalase, oxidação microssomal e álcool desidrogenase, sendo esta última a via preponderante. A enzima álcool desidrogenase converte o álcool em acetaldeído, que, sob ação da acetaldeído desidrogenase, é convertido a CO_2, H_2O e acetil CoA. O acetil CoA é o precursor da síntese de ácidos graxos. Por outro lado, o álcool provoca aumento na concentração de NADH, que inibe a oxidação de ácidos graxos no fígado e eleva a produção de triglicerídios e VLDL. A hipertrigliceridemia é a alteração mais frequente, mas geralmente está associada ao aumento de HDL-C, decorrente da menor atividade da lipase hepática[34].

Terapia estrogênica

Os estrogênios estimulam a produção de triglicerídios, de maneira dose-dependente. O uso de contraceptivos e a

terapia de reposição hormonal podem provocar a hipertrigliceridemia. Os estrogênios atuam aumentando a produção de VLDL, porém aumentam a remoção de LDL da circulação por maior síntese de receptores de LDL, podendo diminuir as concentrações plasmáticas de LDL-C[35].

Quadro clínico e diagnóstico/ exames complementares

As hiperlipidemias, em geral, não apresentam manifestações clínicas. Nos casos mais graves, pode ocorrer a formação de xantomas. Diversos tipos de xantomas podem ser observados e caracterizam as diferentes dislipidemias. O desenvolvimento de xantomas tendinosos e tuberosos, além da presença de arco córneo, são sinais clínicos característicos das hipercolesterolemias primárias. Os xantomas refletem acúmulo de colesterol em macrófagos infiltrados nos tendões e na pele. Em decorrência da elevação plasmática do LDL-C, ocorre a maior captação de LDL e o desenvolvimento acelerado de aterosclerose e, consequentemente, maior incidência de doença cardiovascular. Salienta-se que, na forma homozigótica da hipercolesterolemia familial, a ocorrência de manifestação clínica de doenças arteriais isquêmicas dá-se antes dos 20 anos de idade.

A hipertrigliceridemia acima de 1.000 mg/dL indica presença de quilomícrons, que pode ser detectado pela observação do plasma leitoso. Xantomas eruptivos em região dorsal, glútea, braços, mãos e coxas, além de hepatoesplenomegalia, são observados com frequência.

A presença de xantomas é frequente em quase 50% dos indivíduos portadores da disbetalipoproteinemia familial, caracterizada pela formação de xantoma palmar, presente de forma plana nas linhas das palmas das mãos, como sinal patognomônico da doença. Xantomas tuberosos ou tuberoeruptivos também são comuns, além da ocorrência de doença aterosclerótica prematura.

Diagnóstico

As diretrizes recomendam que todo adulto de 20 anos ou mais deve submeter-se à dosagem de perfil lipídico e, se não houver alterações, repetir a cada 5 anos. O perfil lipídico deve ser colhido em jejum e deve conter colesterol total, HDL-C, LDL-C e triglicerídios. A classificação de acordo com os valores está apresentada na Tabela 3.

Classificação de risco para desenvolvimento de doença arterial coronariana

NCEP-ATP III[36]

Os Quadros 2 e 3 identificam a presença de doença arterial coronariana (DAC) ou equivalente segundo a diretriz do NCEP-ATP III. Os pacientes sem diagnóstico de doença cardiovascular ou de equivalentes e que apresentam menos de dois fatores principais de risco, além de

Tabela 3. Valores de referência dos lípides plasmáticos

Dosagem (mg/dL)	Classificação
Colesterol total	
< 200	Desejável
200 a 239	Discretamente elevado
≥ 240	Elevado
LDL-colesterol	
< 100 (< 70 para pacientes de muito alto risco)	Ótimo
100 a 129	Adequado
130 a 159	Discretamente elevado
160 a 189	Elevado
≥ 190	Muito elevado
HDL-colesterol	
< 40	Baixo
≥ 60	Desejável
Triglicérides	
< 150	Desejável
150 a 199	Discretamente elevado
200 a 499	Elevado
≥ 500	Muito elevado
Ccolesterol não HDL	
< 130 (< 100 para pacientes de muito alto risco)	Ótimo
130 a 159	Adequado
160 a 189	Discretamente elevado
190 a 219	Elevado
≥ 220	Muito elevado

Quadro 2. Doenças equivalentes à doença arterial coronariana (DAC)

Doença arterial periférica
Aneurisma de aorta abdominal
Doença arterial carotídea: episódio isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral de origem carotídea obstrução de carótida > 50%
Diabete melito

Quadro 3. Fatores de risco para doença arterial coronariana além do CT e LDL-C

Tabagismo
HAS ≥ 140/90 mmHg ou uso anti-hipertensivo
HDL-C baixo (< 40 mg/dL)
Idade (≥ 45 anos para homens; ≥ 55 anos para mulheres)
História familiar de doença arterial coronariana em parente de 1º grau: < 55 para homem; < 65 anos para mulher

LDL-colesterol elevado, são classificados de acordo com o cálculo da pontuação de risco com uso da tabela de Framingham. Quando a concentração plasmática de triglicerídios estiver acima de 200 mg/dL, deve-se calcular o valor do colesterol não HDL, subtraindo o valor do HDL-C do valor de colesterol total. Nesse caso, o "colesterol não HDL" é um alvo secundário de tratamento e o valor desejado é o do LDL-colesterol acrescido de 30 mg/dL.

A tabela de Framingham não deve ser usada para pacientes com diagnóstico de doença cardiovascular, visto ter como objetivo a avaliação do risco primário, e não secundário, de doença cardiovascular. Convém salientar também que, embora esta tabela seja muito prática, deve ser encarada com certas reservas, a saber: 1) ela se limita a uma população muito especial em uma localidade norte-americana e não tem a mesma sensibilidade para representar os riscos de minorias como afro-americanos ou hispânicos no próprio país[37]; 2) observa-se que é imprecisa ao representar riscos cardiovasculares de pacientes intensamente hipercolesterolêmicos, simplesmente pelo fato de se desviarem muito à direita da distribuição estatisticamente normal dos lipídios na população. Com isto, tende a subestimar os riscos evidentes destes casos.

Os pacientes que não apresentam diagnóstico de doença cardiovascular ou de equivalentes, mas que apresentam dois ou mais fatores de risco além de LDL-colesterol elevado, devem ser classificados em risco de desenvolvimento de eventos coronarianos em 10 anos utilizando-se as tabelas de risco de Framingham para cada sexo. Pode-se determinar pelas três os níveis de risco para os pacientes: maior que 20% (que equivale a risco de doença arterial coronariana), de 10 a 20% e abaixo de 10%, considerado de baixo risco.

Para os pacientes sem qualquer ou com apenas um fator de risco, além de LDL elevado, a pontuação pela tabela não é necessária, porque o seu risco é menor que 10%, exceto os hipercolesterolêmicos severos como já explicado.

Em resumo, o ATP III, revisado em julho de 2004, estabelece quatro categorias de risco[36] (Tabela 4):

1) Muito elevado: casos com DAC, equivalentes de DAC e presença de dois ou mais fatores de risco com mais de 20% de risco de desenvolvimento de eventos coronarianos em 10 anos.

2) Moderadamente elevado: com dois ou mais fatores de risco, com 10 a 20% de risco em 10 anos.

3) Moderado: com dois ou mais fatores de risco, com menos de 10% de risco em 10 anos.

4) Baixo: um ou nenhum fator de risco < 10%.

Recomendação da American Heart Association/ American College of Cardiology 2013[38]

De acordo com a recomendação da American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) publicada em 2013, os indivíduos são classificados de acordo com o risco de doença cardiovascular e devem ser tratados com estatinas. A intensidade da terapia determina a dose e o tipo de estatinas a serem utilizadas. Nesta recomendação, não se determinam valores-alvo para serem atingidos com o tratamento. Quatro grupos de maior risco de eventos cardiovasculares foram definidos:

1) Doença cardiovascular estabelecida.

2) Elevação primária de LDL-C ≥ 190 mg/dL.

3) Diabete e LDL-C entre 70 e 189 mg/dL , com idade entre 40 e 75 anos.

4) Ausência de DCVA ou diabete com LDL-C entre 70 e 189 mg/dL e risco estimado de DCVA em 10 anos ≥ 7,5%.

A diretriz de 2013 da AHA/ACC utiliza a equação Pooled Cohort Risk Assessment Equations (DCVA definido com primeiro evento: infarto fatal ou não fatal e AVC fatal ou não fatal) para cálculo de risco de DCVA em 10 anos, para identificar candidatos para início de tratamento com estatina (http://my.americanheart.org/cvriskcalculator). A vantagem desta estimativa é a inclusão de vários estudos populacionais controlados e randomizados,

Tabela 4. Valores alvos de LDL-C e indicação de tratamento de acordo com o risco calculado pela tabela de Framingham[34]

Categoria de risco	Objetivo de LDL-C (mg/dL)	Início da terapia não medicamentosa (mg/dL)	Implementação da terapia medicamentosa (mg/dL)
Alto: DAC equivalentes de DAC risco em 10 anos > 20%	< 100 Opcional: < 70	≥ 100	≥ 100 (início imediato) < 100 opcional (início imediato ou após 12 semanas de mudança de estilo de vida)
Moderadamente elevado: 2 ou mais fatores de risco e risco em 10 anos 10 a 20%	< 130 Opcional: <100	≥130	≥130 (início imediato ou após 12 semanas de mudança de estilo de vida) 100 a 129: opcional (início imediato ou após 12 semanas de mudança de estilo de vida)
Moderado: 2 ou mais fatores de risco e risco em 10 anos < 10%	< 130	≥ 130	≥160 (após 12 semanas de mudança de estilo de vida)
Baixo: 0 a 1 fator de risco	< 160	≥ 160	≥ 190 (após 12 semanas de mudança de estilo de vida) 160 a 189: opcional (após 12 semanas de mudança de estilo de vida)

Quadro 4. Grupos com maior benefício ao tratamento com estatina para redução de risco de DCV
Quadro clínico de DCVA
Elevação primária de LDL-C ≥ 190 mg/dL
Diabete e LDL-C 70-189 mg/dL, com idade entre 40-75 anos
Sem quadro clínico de DCVA ou diabetes, LDL-C 70-189 mg/dL e risco estimado de DCVA em 10 anos ≥ 7,5%

ao contrário do cálculo pela tabela de Framingham, porém é restrita pela idade, avalia somente adultos entre 40 e 75 anos.

Estabelecimento de objetivos de tratamento com base no risco

A mudança de estilo de vida permanece como prioridade no tratamento. Observa-se a eficácia da redução de risco em pacientes com concentrações discretamente elevadas de LDL-C. A Tabela 4 mostra o algoritmo de objetivos do tratamento e a classificação com valores de corte de LDL-C para implementação destas medidas baseada na tabela de Framingham. Para pacientes de alto risco, o objetivo é LDL-C abaixo de 100 mg/dL. Entretanto, manter abaixo de 70 mg/dL é uma opção terapêutica em função da presença de (Figura 6):

1) Fatores de risco múltiplos, especialmente diabete melito.

2) Fatores de risco não controlados, especialmente tabagismo.

3) Múltiplos fatores de risco da síndrome metabólica, especialmente triglicerídios igual ou acima de 200 mg/dL e colesterol não HDL igual ou acima de 130 mg/dL com HDL-C abaixo de 40 mg/dL.

4) Pacientes com síndromes coronarianas agudas.

De acordo com a nova diretriz AHA/ACCA, identificam-se os quatro de grupos maior benefício para redução de risco de DCV e implementa-se a terapia com estatina em alta intensidade (Tabela 4). Nos pacientes que não são incluídos nestes grupos, deve-se avaliar o benefício do tratamento com estatina de acordo com os riscos (Figura 7).

Tratamento

Controle alimentar da hipercolesterolemia

Os principais elementos de alteração de estilo de vida que resultarão em melhora da dislipidemia são: redução de ingestão de gordura saturada e colesterol, aumento de

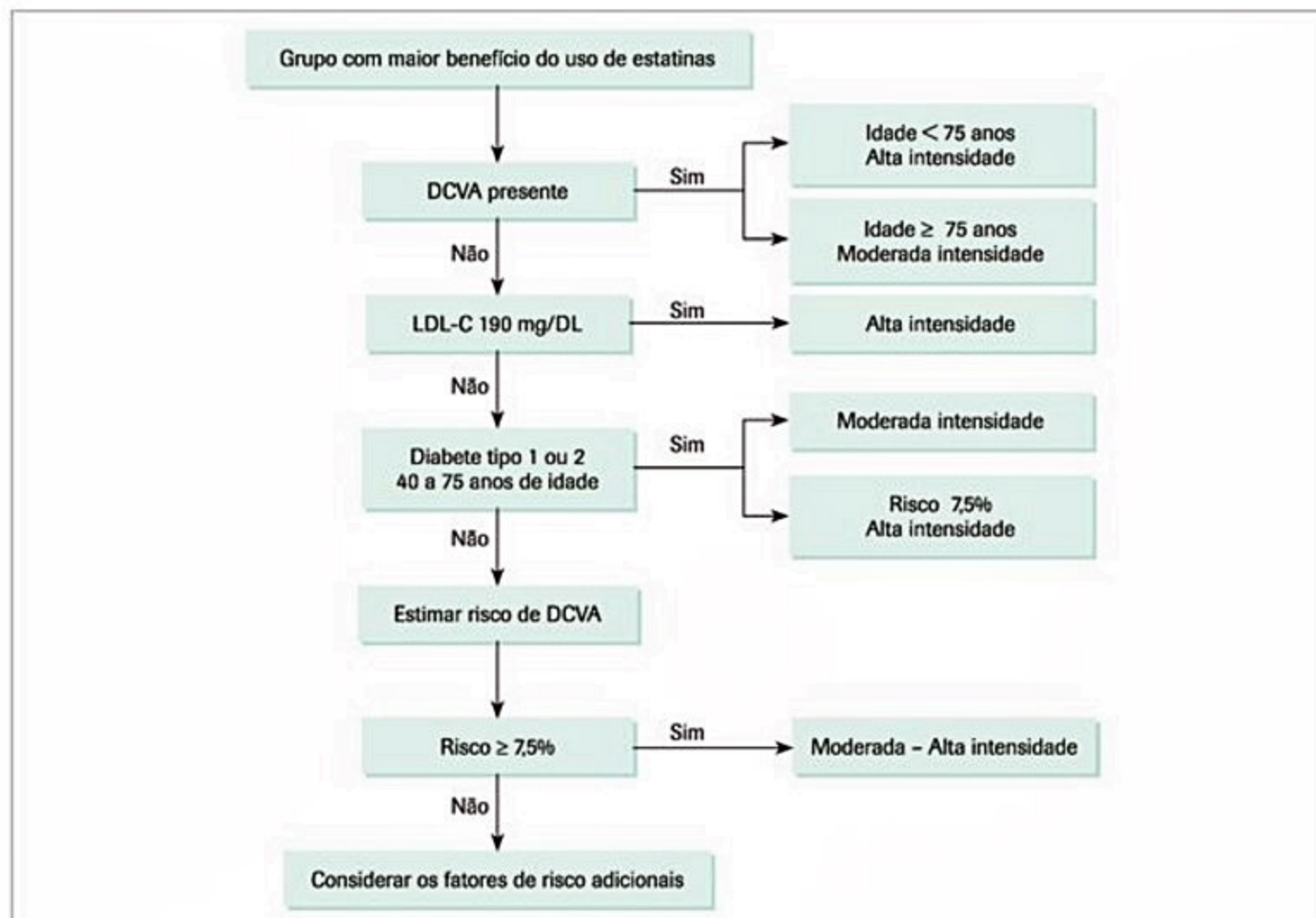



Figura 6. Indicação de tratamento em pacientes com alto risco de doença cardiovascular.

Indivíduos sem quadro clínico de DCVA

Avaliação para o grupo de benefício com estatina

Diabete e idade entre 40 a 75 anos ou LDL-C > 190 mg/dL

Sem diabete e idade entre 40 a 75 anos ou LDL-C entre 189 mg/dL

Estimar risco de DCVA

< 40 ou > 75 anos e LDL-C < 190 mg/dL

Risco ≥ 7,5%

Risco 5 < 7,5%

Risco < 5%

Considerar outros fatores de risco

Considerar redução de risco
Avaliar interação de drogas e efeitos adversos
Preferência do paciente

Iniciar estatina

Figura 7. Indicação de estatina em pacientes sem doença cardiovascular.

atividade física, perda de peso, cessação de tabagismo, controle de consumo de álcool e aumento da ingestão de fibras e de ésteres de fitoesteróis alimentares.

A composição da dieta em relação à ingestão calórica diária deve ser de 25 a 35% de gorduras, sendo até 20% de monoinsaturada, até 10% de poli-insaturada, até menos de 7% de saturada e menos de 200 mg/dia de colesterol[36]. Apesar de não existir ainda um valor percentual estabelecido de ingestão diária de gordura trans, recomenda-se sua restrição na alimentação.

Controle alimentar da trigliceridemia

A situação mais comum é a hipertrigliceridemia ser rapidamente corrigida pela diminuição do excesso de peso corpóreo. Isto é atribuído à diminuição da produção hepática de VLDL. Apesar disso, pode haver elevação do LDL-colesterol, possivelmente decorrente de diminuição dos receptores a esta lipoproteína.

É interessante observar que, para cada caso, parece haver um limiar de peso que, ao ser ultrapassado, determina elevação abrupta da trigliceridemia. Portanto, há muita analogia no comportamento da trigliceridemia com o da glicemia em razão de variação do peso corpóreo, frequentemente observado quando as duas alterações coexistem. A outra situação menos comum na prática é que a hipertrigliceridemia mantém-se após a regularização do peso. Consegue-se, então, sensível melhora ou normalização com diminuição drástica, embora isocalórica, da gordura alimentar: possivelmente são casos de defeitos genéticos heterozigóticos da lipoproteína lipase ou de apolipoproteínas, como apo C-II e apo C-III, reguladoras do metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídios.

Óleo de peixe (ômega 3)

O óleo de peixe é outra intervenção dietética promissora que tem sido investigada, mostrando-se eficiente na prevenção primária de doença coronariana[39]. Os ácidos graxos ecosapentanoico, docosa-hexanoico e, em alguns casos, alfalinolênico, existentes no óleo de peixe, estão associados a diminuição da trigliceridemia, redução da in-

cidência de morte súbita e infarto do miocárdio, do risco de arritmias e inibição da agregação plaquetária.

Os ácidos graxos ômega 3 podem ser utilizados na hipertrigliceridemia grave por deficiência de lipoproteína lipase e na hipertrigliceridemia em gestantes e crianças. Podem reduzir triglicerídios em até 30 a 40%, desde que ingeridos em altas doses (pelo menos 10 g/dia), sem vantagem sobre os fibratos e ácido nicotínico.

Álcool

Em relação a bebidas alcoólicas, pacientes apresentando hipertrigliceridemia devem eliminar seu consumo, e os com hipercolesterolemia isolada devem controlar a sua ingestão, particularmente quando em uso de fármacos hipolipemizantes. Raramente o alcoolismo pode provocar hipercolesterolemia isolada. Embora alguns estudos observacionais tenham indicado relação entre consumo moderado de álcool e número reduzido de eventos cardiovasculares, os efeitos adversos do álcool superam os seus possíveis benefícios e, portanto, o álcool não deve ser recomendado como uma substância protetora do coração.

Fitoesteróis

Vegetais contêm fitoesteróis que praticamente não são absorvidos pelo intestino humano. Os fitoesteróis bloqueiam a absorção intestinal de colesterol por competir na formação da micela na luz intestinal. A ingestão diária de fitoesteróis é aproximadamente de 300 a 500 mg. Para se obter uma redução de LDL-C próxima a 10%, é necessária uma ingestão de pelo menos 2 g de fitoesteróis, que é provida apenas com alimentos enriquecidos neste produto[40].

Tratamento farmacológico das dislipidemias

Um resumo das características das principais drogas hipolipemizantes está na Tabela 5.

Estatinas

As estatinas são potentes inibidores da HMG CoA redutase, enzima que controla a etapa limitante da biossíntese do colesterol. Esta inibição regula a produção dos receptores de LDL, aumentando a remoção de LDL do plasma. São os melhores agentes para a redução do colesterol plasmático.

Os inibidores da HMG CoA redutase são bem tolerados, e suas caraterísticas principais são apresentadas na Tabela 5. Os efeitos colaterais mais frequentes são mialgia e intolerância gástrica. Os pacientes devem ser monitorados com medidas das transaminases hepáticas no início do tratamento e a cada mudança de dose da estatina. O risco de rabdomiólise é baixo e dose-dependente, mas não deve ser desprezado, principalmente quando houver associação de outros medicamentos, como fibratos, em especial o genfibrozil, além de medicamentos que são metabolizados pela mesma via, como imunossupressores (ciclosporina), antibióticos macrolídios (claritromicina), antifúngicos imidazólicos (itraconazol), bloqueadores de canal de cálcio, inibidores das proteases, entre outros[41].

Ezetimibe

É um medicamento que reduz o colesterol plasmático por inibir a absorção intestinal de colesterol alimentar e biliar, sem alterar a absorção de sais biliares. Esta inibição ocorre no transportador específico de colesterol Niemann-Pick C1 Like 1 Protein (NCPL1)[42]. O uso isolado do ezetimibe (10 mg/dia) no tratamento da hipercolesterolemia reduz LDL-C em cerca de 18%, porém a administração associada à estatina potencializa em 15 a 20% a redução do colesterol. A coadministração de ezetimibe 10 mg/dia com estatina em sua menor dose, provoca redução da colesterolemia semelhante à dose máxima desta[43]. Apresenta poucos efeitos colaterais, sendo descritas mialgias e artralgias.

Quelantes de sais biliares

A colestiramina é a resina quelante de sais biliares comercialmente disponível no país. Essa resina troca ânions cloreto por sal biliar, excretando-o nas fezes. A maior excreção fecal de sais biliares provoca aumento na conversão de colesterol em ácidos biliares no fígado. A maior utilização de colesterol no hepatócito aumenta a síntese de receptores de LDL, provocando maior captação das LDL plasmáticas[44]. Na dose terapêutica, a redução do colesterol plasmático é de 15 a 25%, porém pode elevar a trigliceridemia. O efeito colateral mais frequente é a obstipação intestinal, e, por sua forma de apresentação (pó solúvel), ocorre baixa tolerabilidade. Além disso, a colestiramina, por ligar-se às moléculas carregadas negativamente na luz intestinal, pode interferir na absorção de outras medicações, incluindo levotiroxina, digoxina, var-

Tabela 5 Características das diversas estatinas

	Pravastatina	Sinvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina
Dose máxima (mg/dia)	40	80	80	40	4
LDL-C (redução máxima)	34	47	60	65	45
TG (redução máxima)	24	18	29	23	20
HDL-C (aumento máximo)	12	12	6	13	14
Metabolização (via CYP)	Não definida	P450-3A4	P450-3A4	P450-2C9	Baixa metabolização pela P450-2C9

farina e tiazídicos. Recomenda-se administrar a colestiramina pelo menos 4 horas antes ou 1 hora após outras medicações (Tabela 6).

Fibratos

Os fibratos reduzem os triglicerídios plasmáticos em até 50%, aumentam HDL-C em cerca de 20% e têm efeito variável no LDL-C. Atuam ativando PPAR-a (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), resultando na maior oxidação de ácidos graxos, síntese de lipoproteína lipase e redução da produção de apo C-III, contribuindo para a redução da trigliceridemia. Além disso, aumenta a síntese de apo A-I e apo A-II, elevando a produção de HDL. Os efeitos colaterais mais frequentes são desconfortos gastrointestinais e mialgias. Os fibratos devem ser utilizados com cautela na insuficiência renal. Os mesmos cuidados tomados com o uso das estatinas devem ser mantidos com os fibratos, principalmente na coadministração de medicamentos. O genfibrozil apresenta maior risco nestas associações[45].

Derivados do ácido nicotínico

O ácido nicotínico é o agente hipolipemiante mais antigo. É derivado da vitamina B e, por sua intolerância e seus efeitos colaterais, é pouco utilizado na prática clínica. Atualmente, utiliza-se o derivado de ácido nicotínico de liberação programada, que apresenta menos efeitos colaterais. O ácido nicotínico reduz a trigliceridemia em até 50%, LDL-C em até 30% e é o melhor agente para elevação do HDL-C (15 a 35%). Age inibindo a atividade da lipase hormônio-sensível no tecido adiposo, reduzindo a hidrólise dos triglicerídios e liberação de ácidos graxos livres para a circulação sanguínea. Em consequência ao menor aporte de ácidos graxos para o fígado, diminui a síntese de triglicerídios e a secreção de VLDL. A elevação na concentração de HDL-C é decorrente da menor atividade da CETP e do catabolismo de apo A-I. Os efeitos colaterais mais frequentes, como rubor facial, prurido e cefaleia, são provocados por aumento de formação de prostaglandinas. Estes efeitos podem ser minimizados pela administração de ácido acetilsalicílico 30 a 60 minutos antes do ácido nicotínico. O uso de ácido nicotínico é contraindicado em pacientes portadores de úlcera péptica e hepatopatias. Outro cuidado é no controle da glicemia e do ácido úrico, pois com frequência observa-se elevação de ambos. No entanto, o benefício do tratamento com derivados do ácido nicotínico sobre a proteção cardiovascular ocorre independentemente da glicemia[46].

Perspectivas dos novos fármacos para o tratamento das dislipidemias

Anticorpos anti-PCSK9

PCSK9 promove a degradação lisossomal do receptor de LDL, reduzindo a sua reciclagem para a membrana celular. Uma nova estratégia é desenvolvimento de anticorpos monoclonais humanizados anti-PCSK9 (evolocumabe, alirocumabe), que estão sendo testados em estudos clínicos com resultados promissores. Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, pacientes portadores de hipercolesterolemia familial heterozigótica, que receberam aplicação subcutânea de evolocumabe 140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg mensalmente, apresentaram redução de LDL-C 59,2% e 61,3%, respectivamente, comparados com placebo. Os efeitos adversos mais frequentes foram nasofaringites e sintomas musculares[47].

Tabela 6. Principais medicamentos para o tratamento das dislipidemias

	Estatinas	Ezetimibe	Fibratos	Ácido nicotínico	Quelante de sais biliares
Fármacos e doses recomendadas	Pravastatina 10-40 mg Sinvastatina 10-80 mg Atorvastatina 10-80 mg Rosuvastatina 5-40 mg Pitavastatina 1-4 mg	Ezetimibe 10 mg	Bezafibrato 200-600 mg Bezafibrato retard:400 mg Gemfibrozil 600-1200 mg Ciprofibrato 100 mg Fenofibrato micronizado 200-250 mg	Ácido nicotínico: 1-2 g	Colestiramina 4-24 g (média 12g) Colesevelam HCl 2.500-3.750 mg
Ação principal	LDL-C: ↓ 20-60% HDL-C: ↑ 5-10% TG: ↓ 10-20%	LDL-C: ↓ 15-20% HDL-C: ↑ 3% TG: ↓ 10%	TG: ↓ 20-50% HDL-C: ↑ 5-20% Efeitos variáveis em LDL-C	TG: ↓ 20-50% HDL-C: ↑ 15-35% LDL-C: ↓ 20-30%	LDL-C: ↓ 15-30% HDL-C: ↑ 3-5% TG:pode aumentar
Contra-indicações maiores	Hepatopatia Miopatias		Insuficiência renal ou hepática Cirrose biliar primária	Hepatopatia Úlcera péptica Gota	Obstrução biliar Hipertrigliceridemia
Precauções	Uso concomitante de fibratos, ciclosporina e diversas drogas		Uso concomitante de estatina	Discreta elevação de glicemia e ácido úrico	Pode piorar a hipertrigliceridemia (TG > 200 mg/dL)
Efeitos colaterais mais comuns	Miopatia Aumento de enzimas hepáticas	Mialgia Artralgia	Sintomas gastrointestinais Elevação de creatinina Miopatia Aumento de enzimas hepáticas	Rubor facial e urticária Hepatotoxicidade Alterações gastrointestinais altas	Sintomas gastrointestinais Obstipação Absorção diminuída de outras drogas

Oligonucleotídeo antissenso da apo B-100

A apo B-100 é a principal proteína estrutural das VLDL, IDL e LDL. A inibição de sua síntese hepática resulta na menor produção e secreção de VLDL e, consequentemente, na formação de IDL e LDL. Mipomersen é um oligonucleotídeo antissenso anti RNAm da apo B-100, aprovado nos Estados Unidos para o tratamento de hipercolesterolemia familial homozigótica. A aplicação subcutânea de Mipomersen 200 mg semanalmente, durante 26 semanas, reduziu em média 24,7% o LDL-C em paciente com hipercolesterolemia familial homozigótica versus 3,3% com placebo[48].

Inibidor da proteína microssomal de transferência de TG (MTP)

A MTP é predominantemente expressa nos hepatócitos e enterócitos, transferindo TG, CE e fosfolipídios para as apoB, mediando a formação de VLDL e quilomícrons, respectivamente. A inibição da MTP reduz a produção e a secreção de VLDL e quilomícrons. Lomitapide é uma droga sintética, de uso oral, aprovada nos Estados Unidos somente para tratamento dos portadores da hipercolesterolemia familial homozigótica e heterozigótica. Em estudo clinico fase III, a administração de lomitapide em doses crescentes de 5 a 60 mg, reduziu LDL-C e a trigliceridemia, respectivamente, em 50 e 45% em 26 semanas, 44 e 29% em 56 semanas e 38 e 31% em 78 semanas[49]. O principal efeito adverso foi o aumento de TG hepático, com risco potencial de esteato-hepatite.

Considerações finais

A identificação dos fatores de riscos para as doenças ateroscleróticas é a principal forma de prevenção do desenvolvimento das complicações cardiovasculares. O diagnóstico precoce das dislipidemias e a indicação terapêutica correta é a forma eficiente de prevenir infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. A crescente incidência da síndrome metabólica implica maior atenção ao controle das dislipidemias.

Referências bibliográficas

1. Quintão ECR, Nakandakare ER, Passarelli M. Lipídios: do metabolismo à aterosclerose. São Paulo: Sarvier, 2011.
2. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. Curr Opin Lipidol. 2014;25(3):200-6.
3. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. Lancet. 2014;384(9943):607-17.
4. Brown MS, Goldstein JL. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. J Lipid Res. 2009;50 Suppl:S15-27.
5. Sato R. Sterol metabolism and SREBP activation. Arch Biochem Biophys. 2010;501(2):177-81.
6. Tavori H, Giunzioni I, Fazio S. PCSK9 inhibition to reduce cardiovascular disease risk: recent findings from the biology of PCSK9. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015;22(2):126-32.
7. Kurt B, Soufi M, Sattler A, Schaefer JR. Lipoprotein(a)-clinical aspects and future challenges. Clin Res Cardiol Suppl. 2015;10(Supplement 1):26-32.
8. Zeller I, Srivastava S. Macrophage functions in atherosclerosis. Circ Res. 2014;115(12):e83-5.
9. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. Lancet. 2014;384:618-25.
10. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. Circulation. 2012;125(15):1905-19.
11. Elshourbagy NA, Meyers HV, Abdel-Meguid SS. Cholesterol: the good, the bad, and the ugly - therapeutic targets for the treatment of dyslipidemia. Med Princ Pract. 2014;23(2):99-111.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499-502.
13. LDLR locus: mutations list, University College London. Available from: URL: www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/index.
14. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34(2):154-6.
15. Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, Fresa R et al. Autossomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH); a phenotipic comparison. Atheroscleroisis 2006;188:398-405.
16. Brouwers MC, van Greevenbroek MM, Stehouwer CD, de Graaf J, Stalenhoef AF. The genetics of familial combined hyperlipidaemia. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(6):352-62. Review.
17. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. Nutrients. 2013;5(3):981-1001.
18. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, Wang J, Peter J, Defesche JC et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. J Intern Med. 2012;272:185-96.
19. Phillips MC. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. IUBMB Life. 2014;66(9):616-23.
20. Rader DJ, de Goma EM. Approach to the patient with extremely low HDL-cholesterol. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(10):3399-407. Review.
21. Santos RD, Schaefer EJ, Asztalos BF, Polisecki E, Wang J, Hegele RA et al. Characterization of high density lipoprotein particles in familial apolipoprotein A-I deficiency. J Lipid Res. 2008;49(2):349-57.
22. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A, Weisgraber KH, Mahley RW. A-I Milano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. J Clin Invest. 1980;66:892-900.
23. Saeedi R, Li M, Frohlich J. A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. Clin Biochem. 2014; pii: S0009-9120(14)00649-3.
24. Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. Nat Genet. 1999;22:352-5.
25. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M et al. Mutation in ABC1 in Tangier disease and familial high density lipoprotein. Nature Gen. 1999;22: 336-45.
26. Bodzioch M, Orsó E, Klucken J, Langmann T, Böttcher A, Diederich Wuuu et al. The gene encoding ATP binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. Nature Gen. 1999;22:347-51.
27. Hegele RA, Little JA, Vezina C, Maguire GF, Tu L, Wolever TS et al. Hepatic lipase deficiency: clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics. Arterioscler Thromb. 1993;13:720-8.
28. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, Agellon LB, Koizumi J, Takata K et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl--ester transfer protein gene mutation. N Engl J Med. 1990;323:1234-8.
29. van der Steeg WA, Hovingh GK, Klerkx AH, Hutten BA, Nootenboom IC, Levels JH et al. Cholesteryl ester transfer protein and hyperalphalipoproteinemia in caucasians. J Lipid Res. 2007;48(3):674-82.
30. Klos KL, Kullo IJ. Genetic determinants of HDL: monogenic disorders and contributions to variation. Curr Opin Cardiol. 2007;22:344-51.
31. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. Atherosclerosis. 2015;239(2):483-95.
32. Horie T, Ono K, Horiguchi M, Nishi H, Nakamura T, Nagao K et al. MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(40):17321-6.
33. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(2):326-33.

34. Sozio M, Crabb DW. Alcohol and lipid metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008;295(1):E10-6.Review.
35. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):885-93.
36. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA. 2001;285:2486-2.
37. Gotto AM Jr. How do we achieve optimal cardiovascular risk reduction? Clin Cardiol. 2001;24(8 Suppl):III8-12.
38. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
39. Chang CL, Deckelbaum RJ. Omega-3 fatty acids: mechanisms underlying 'protective effects' in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2013;24(4):345-50.
40. Lottenberg AM, Bombo RP, Ilha A, Nunes VS, Nakandakare ER, Quintão EC. Do clinical and experimental investigations support an antiatherogenic role for dietary phytosterols/stanols? IUBMB Life. 2012;64(4):296-306. Review.
41. Bays HE, Jones PH, Brown WV, Jacobson TA. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015. J Clin Lipidol. 2014;8(6 Suppl):S1-36.
42. Huff MW, Pollex RL, Hegele RA. NPC1L1: Evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:2433-8.
43. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2005;44:467-94.
44. Shepherd J, Packard CJ, Bicker S, Lawrie TD, Morgan HG. Cholestyramine promotes receptor-mediated low-density-lipoprotein catabolism. N Engl J Med. 1980;302:1219-22.
45. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. Am J Cardiol. 2007;99(6A):3C-18C.
46. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. Recent advances in niacin and lipid metabolism. Curr Opin Lipidol. 2013;24(3):239-45.
47. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind,placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9965):331-40.
48. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;375(9719):998-1006.
49. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet. 2013;381(9860):40-6.

32 Neoplasias Endócrinas Múltiplas

Delmar Muniz Lourenço Junior
Ana Amélia Fialho de Oliveira Hoff
Rodrigo de Almeida Toledo
Sergio Pereira de Almeida Toledo

SUMÁRIO

Introdução

As neoplasias endócrinas múltiplas (MEN) podem ser definidas pelo risco potencial de um indivíduo desenvolver tumores endócrinos em pelo menos duas diferentes glândulas endócrinas ao longo da vida. As MEN podem ser esporádicas ou hereditárias. As MEN hereditárias são síndromes genéticas complexas associadas a mutações germinativas em genes supressores tumorais ou oncogenes, os quais predispõem os indivíduos portadores da mutação ao desenvolvimento de múltiplas neoplasias endócrinas e não endócrinas. Durante a década de 1990, os principais genes responsáveis pelo desenvolvimento de MEN foram descobertos. As MEN foram, então, consideradas "síndromes da era genômica"[1] e, como será abordado neste capítulo, são um excelente exemplo da evolução da medicina molecular que provavelmente dominará o cenário das patologias humanas no século XXI[2].

As MEN são:

- Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1).
- Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2).
- Neoplasia endócrina múltipla tipo 4 (MEN4).
- Síndrome de von Hippel-Lindau.
- Síndrome de Carney (complexo de Carney).
- Neurofibromatose.

A classificação das MEN é baseada nos tipos e associações de tumores endócrinos e não endócrinos, na presença de outros achados fenotípicos não tumorais e no gene envolvido.

Este capítulo abordará a MEN1 e a MEN2, por serem as que cursam com as mais elevadas penetrâncias de tumores endócrinos que são o fenótipo dominante nestas síndromes. As demais MEN serão discutidas em outros capítulos.

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

Características gerais

A MEN1 (OMIM #131100) é transmitida por um padrão de herança autossômica dominante. É causada por mutações em um gene supressor tumoral, o gene *MEN1*, que predispõe ao desenvolvimento de tumores ao longo da vida em todos os portadores de mutação germinativa, estabelecendo penetrância completa ao redor dos 50 a 60 anos de idade. Está associada, principalmente, ao desenvolvimento de tumores endócrinos nas glândulas paratireoides, hipófise, ilhotas pancreáticas e células endócrinas do duodeno. A prevalência da MEN1 é estimada entre 1 e 10 casos por 100.000 habitantes[3-11].

MEN1 se destaca pela complexidade clínica, acometendo tanto tecidos endócrinos quanto não endócrinos e apresentando tanto tumores benignos como malignos. Tumores em mais de 20 diferentes tecidos já foram identificados associados à MEN1[3-11].

Apesar de denominada doença múltipla, por apresentar vários tecidos concomitantemente afetados, pacientes com MEN1 evoluem com vários tumores primários (multicêntricos) em cada tecido comprometido. Por desenvolver um quadro de tumores geralmente benignos até a 3ª década de vida, a MEN1 tende a ser considerada menos agressiva que a MEN2 nesta faixa etária. Por outro lado, na 4ª e na 5ª décadas de vida, há um aumento significativo da penetrância de tumores malignos representados principalmente por tumores neuroendócrinos pancreáticos não funcionantes (NF-PET) (50 a 100%), por gastrinomas duodenais (40 a 75%) e tumores neuroendócrinos tímicos (2 a 3%). Cerca de um terço (33%) dos pacientes com MEN1 vão a óbito em decorrência de morbidades relacionadas a estes tumores[7,11-15].

Diagnóstico

O diagnóstico de MEN1 pode ser realizado por meio de três critérios, a saber:

1. Clínico, quando se reconhece um paciente apresentando tumores em, no mínimo, duas das três glândulas endócrinas principais associadas à síndrome: paratireoide, hipófise e pâncreas/duodeno endócrino.
2. Familial, quando se identifica um paciente com diagnóstico clínico de MEN1 e um parente em 1º grau, apresentando pelo menos um dos tumores ocorrendo em uma das três glândulas endócrinas principais já citadas.
3. Genético, quando se reconhece um indivíduo portador de mutação germinativa *MEN1*, independentemente de quadro clínico. Assim, portadores de mutação podem eventualmente não ter expressão de qualquer dos tumores associados à síndrome ou apresentar tumor(es) que não é(são) suficiente(s) para se estabelecer o diagnóstico clínico de MEN1 (Quadro 1)[3,4,7,11,16].

Etiologia

O gene *MEN1*, principal responsável por MEN1, foi identificado simultaneamente por dois grupos independentes[17,18]. Está localizado no braço longo do cromossomo 11 (11q13), contém 10 éxons e codifica uma proteína nuclear, de 610 aminoácidos, com função supressora tumoral, denominada MENIN. A MENIN é expressa em vários tecidos, interage com múltiplos fatores de transcrição, de processamento do ácido desoxirribonucleico (DNA) e de estabilidade genômica e com genes promotores. Sua interação principal é com o JunD, um fator de transcrição importante no controle do ciclo celular[7,11,19,20].

Contrastando com MEN2, mais de 1.100 diferentes mutações germinativas foram reportadas desde a descoberta do gene *MEN1* (ver The Human Genome Mutation Database, www.hgmd.cf.ac.uk), indicando ausência de regiões específicas de mutações (*hot spot mutational*)[11,21,22]. A maioria das mutações é *frameshift* ou *non sense* e, por isso, geram uma proteína truncada que perde a função supressora tumoral. Uma acentuada variabilidade fenotípica, tanto intra como interfamilial, que se apresenta pela diferente expressão e agressão tumoral, é a regra em MEN1 e revela ausência de correlação genótipo-fenótipo. Assim, indivíduos com a mesma mutação *MEN1* podem apresentar diferentes tipos tumorais e diferentes graus de agressividade[7,16,20,22-26].

Mutações germinativas *MEN1* não são encontradas em até 10 a 20% dos pacientes que são, na sua maioria, caracterizados como MEN1 esporádica[7,11,16,26]. Assim, casos esporádicos se referem aos pacientes com diagnóstico clínico de MEN1, história familiar negativa e ausência de mutação germinativa. Pacientes com MEN1 esporádica são, principalmente, associados com a ocorrência casual de tumores relacionados à MEN1 em um mesmo paciente. Muito raramente, casos esporádicos ou mesmo familiais podem apresentar mutação germinativa em outros genes não *MEN1*, como *p15*, *p18*, *p21* e *p27*. Mutações nestes genes, que atuam como inibidores de quinases dependentes de ciclinas, são responsáveis por MEN1

Quadro 1. Diferentes critérios usados para se estabelecer o diagnóstico de MEN1

Diagnóstico	Critérios
Clínico	Paciente apresentando tumores em pelo menos duas das três glândulas endócrinas principais: hipófise, paratireoide e pâncreas-duodeno Ex. 1: caso com HPT e gastrinoma; ex. 2: caso com HPT, prolactinoma e insulinoma
Familial	Caso-índice com MEN1 e um parente em 1º grau com pelo menos um tumor endócrino em umas das três glândulas endócrinas principais. Ex: caso-índice com HPT, insulinoma e NF-PET e parente em 1º grau com prolactinoma
Genético	Presença de mutação germinativa no gene MEN1, acompanhado ou não de manifestações fenotípicas de MEN1. Ex. 1: parente em 1º grau de caso-índice com MEN1 que apresenta a mesma mutação germinativa MEN1 encontrada no caso-índice e não apresenta qualquer tumor associado à MEN1; ex. 2: caso com diagnóstico isolado de gastrinoma apresentando mutação germinativa MEN1; ex. 3: caso com HPT e tumor neuroendócrino de timo com mutação germinativa MEN1

HPT: hiperparatireoidismo primário; NF-PET: tumor neuroendócrino pancreático não-funcionante.

em até 2 a 3% dos casos sem mutação germinativa *MEN1*. Os pacientes/famílias portadores de mutação germinativa *p27* foram reconhecidos como associados a uma nova síndrome, denominada MEN4[27-29]. Uns poucos pacientes podem ainda ter o gene *MEN1* como responsável em decorrência de grandes deleções gênicas que não são reconhecidas pela técnica de sequenciamento gênico padrão (Sanger)[30].

Cerca de 10% dos casos resultam de mutações *de novo*, que correspondem a pacientes com diagnóstico genético de MEN1, história familiar negativa e ausência de mutação nas gerações parentais. Casos *de novo*, por serem portadores de mutação, são capazes de transmitir a doença aos seus descendentes, ao contrário de pacientes com MEN1 esporádica[11,21,23,26].

Penetrância

A penetrância de tumores em portadores de MEN1 é crescente com a idade e variável entre os diferentes tipos tumorais. Os tumores endócrinos de maior penetrância são o HPT e os NF-PET, seguidos pelos gastrinomas e prolactinomas. Aos 50 a 60 anos, cerca de 100% dos pacientes apresentam HPT, e cerca de 50% têm NF-PET[31-35]. A Figura 1 ilustra a penetrância relacionada à idade dos tumores principais em uma família brasileira de 6 gerações com 50 afetados[35] e a Tabela 1 apresenta a prevalência estimada de vários tumores endócrinos e não endócrinos associados à MEN1.

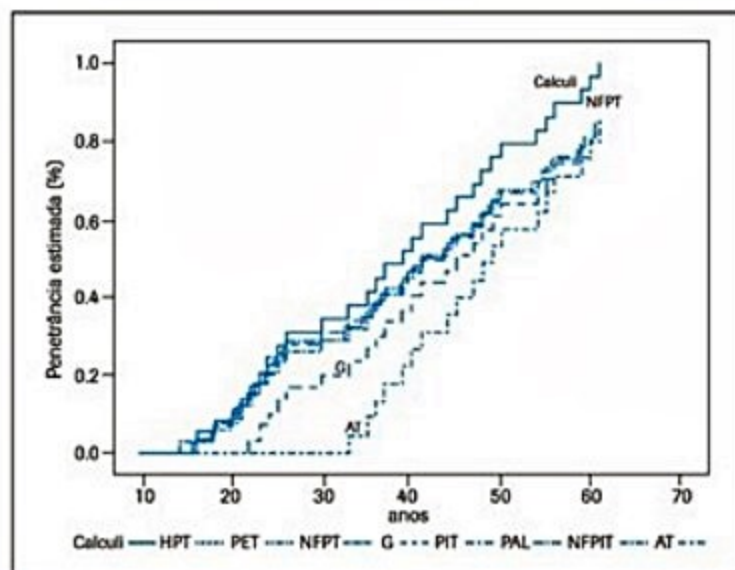



Figura 1. Penetrância estimada de tumores endócrinos principais em 27 membros de uma família brasileira de 6 gerações.
HPT: hiperparatireoidismo; PET: tumor neuroendócrino pancreático-duodenal; NFPT: tumor neuroendócrino pancreático não funcionante; G: gastrinoma; PIT: adenoma hipofisário; PRL: prolactinoma; NFPIT: adenoma hipofisário não funcionante; AT: tumor adrenocortical. Modificado de Lourenço et al., 2008[35].

Tumores neuroendócrinos de elevado potencial maligno – tímicos, glucagonomas, somatostatinomas e vipomas – são de baixa penetrância comparados aos tumores principais associados à MEN1. Entretanto, sua ocorrência em MEN1 é muito elevada se comparada à prevalência estimada na população geral. Tumores brôn-

Tabela 1. Prevalência dos tumores endócrinos e não endócrinos relacionados à MEN[1,3,7,11,32,35]

Tumores endócrinos	Tumores não endócrinos
Adenoma de paratireoide (> 90-100%)	Lipoma (33%)
Tumores neuroendócrinos pancreático-duodenais (30-80%): • Gastrinoma (40-75%)* • Pancreáticos não funcionantes* (55-100%) • Insulinoma (10%) • Outros: glucagonoma* (< 1%), vipoma* (< 1%), somatostatinoma* etc. (< 1%)	Angiofibroma (22-88%) Colagenoma (0-72%)
Tumores carcinoides*: • Tímico (2%) • Brônquico (2%) • Gástrico (10%)	Ependimoma (< 1%) Meningioma (8%)
Tumores da hipófise anterior (15-50%), sendo: • Prolactinoma (68%) • Cossecretores (9%) • Somatotropinoma (4%) • ACTHoma (4%) • TSHoma (raro) • Não funcionante (14%)	Leiomioma (10%)
Tumores adrenocorticais (20-73%): • Não funcionantes (> 98%) • Funcionantes (< 2%): aldosteronoma (<1%), síndrome de Cushing ACTH-independente (< 1%) e carcinoma adrenocortical* (< 1%)	
Feocromocitoma (< 1%)	

* Maligno ou potencialmente maligno (> 25%).

quicos e adenoma/hiperplasia das glândulas suprarrenais (tumores não secretores, principalmente) também podem estar presentes. Além disto, várias outros tumores foram relacionados à MEN1: meningiomas, ependimomas, tumores dérmicos (angiofibromas, colagenomas, lipomas), leiomiomas, entre outros[3,7,11,16,26].

Aspectos clínicos

Hiperparatireoidismo primário (HPT)

O diagnóstico de HPT é estabelecido pela ocorrência de hipercalcemia associada a níveis inapropriadamente elevados de PTH e calciúria normal ou elevada. O HPT pode ser esporádico (95%) ou familial (5%), o HPT associado a MEN1 (HPT-MEN1) é a causa hereditária mais frequente de HPT (até 4,5%). HPT é causado por um adenoma (80 a 85%), por hiperplasia das paratireoides (10 a 15%) e, raramente, por carcinomas (< 1%)[36-38].

O HPT é geralmente a primeira (50 a 75% dos casos) e mais frequente manifestação clínica nos pacientes com MEN1, relatado em mais de 90% dos casos (Tabela 1)[32,39,40]. O HPT-MEN1 difere do HPT esporádico (HPTe) em vários aspectos (Quadro 2). Assim, o HPT-MEN1 usualmente apresenta:

1. Hiperplasia de paratireoides.
2. Maior prevalência de comprometimento multiglandular (Figura 2).
3. Manifestação clínica mais precoce (~ 20-30 anos).
4. Ambos os sexos são afetados na mesma proporção (1:1), enquanto o HPTe ocorre 3 vezes mais em mulheres.
5. Taxas mais elevadas de recidiva pós-cirúrgica (> 50%)[7,37,41-43] (Quadro 2).

Além disso, o HPT-MEN1 usualmente possui expressão bioquímica e hormonal similar à observada no HPT esporádico assintomático. Nesse sentido, o HPT-MEN1 apresenta os níveis séricos de PTH, cálcio total e iônico frequentemente pouco elevados. Em geral, os níveis de PTH não superam 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade e a hipercalcemia é leve, com níveis pouco acima dos valores de corte[35,39,44-46]. Entretanto, contrastando com o padrão bioquímico citado, pacientes jovens (< 30 a 35 anos) e, mesmo assintomáticos, podem já apresentar desmineralização óssea. Urolitíase também é uma complicação frequente e precoce, geralmente iniciando nas 2ª e 3ª décadas de vida. Paralelamente, pacientes com diagnóstico tardio podem apresentar grave comprometimento da massa óssea e complicações urológicas incluindo graus variáveis de insuficiência renal[42] (Quadro 2).

Apesar de HPT ser a principal endocrinopatia em MEN1, esta condição clínica pode estar presente em outras patologias hereditárias: MEN2, HPT associado a tu-

HPT esporádico — HPT / MEN1

Figura 2. Cintilografia evidenciando o acometimento uniglandular, habitualmente encontrado no HPT esporádico, e o multiglandular, frequente em casos com MEN[1].

Quadro 2. Principais diferenças entre o HPT esporádico e o HPT associado à MEN1

Características	HPT esporádico	HPT-MEN1
Herança	-	Autossômica dominante
Mutações germinativas	-	MEN1
Ocorrência (mulher:homem)	3:1	1:1
Interação adversa com gastrinomas	-	Sim
Início	Tardia (50-70 anos)	Precoce (20-35 anos)
Nefrolitíase	< 20%	30-70%
Associação com tumores MEN1 relacionados	Não	Sim
Localização por cintilografia	90%	60%
Glândula afetada	Única (> 90%)	Múltiplas
Patologia	Adenoma	Hiperplasia
Cirurgia	Adenomectomia	PTX subtotal + timectomia profilática ou PTX total com implante em antebraço + timectomia profilática
Cura pós-cirúrgica	95%	90%
Recorrência	2%	> 50%*

PTX = paratireoidectomia.
*Considerando um período de 10 anos.

mor de mandíbula e HPT familial isolado. Cerca de 20% e 18% dos casos com HPT familial isolado possuem mutações germinativas nos genes *MEN1* e *CASR*, respectivamente[47]. Mutações no gene *HRPT2* são raras em casos com HPT familial isolado[47,48], entretanto, são encontradas em cerca de 50% dos casos com HPT associado a tumor de mandíbula[48].

O tratamento para o HPT-MEN1, como no HPTe, é eminentemente cirúrgico quando o paciente apresenta HPT sintomático. Entretanto, ainda não há consenso sobre qual o melhor momento para realização da paratireoidectomia em casos com HPT/MEN1[11,49]. Nesse sentido, o Serviço de Endocrinologia do HCFMUSP tem adotado os mesmos critérios usados para indicação cirúrgica de HPT recomendados pelos consensos internacionais, excluindo o fator idade, uma vez que a maioria dos pacientes com MEN1 apresenta HPT em idade inferior a 50 anos (Tabela 2)[42,50].

Levando-se em conta o acometimento multiglandular e as altas taxas de recidiva em casos MEN1, o tratamento cirúrgico indicado é mais extenso que a adenomectomia, em geral realizada no HPTe[11,49]. Dessa forma, a abordagem cirúrgica que vem sendo utilizada com sucesso no HCFMUSP em casos com HPT-MEN1 é a paratireoidectomia (PTX) total, seguida por implante de tecido paratireoideo no músculo braquioradial do antebraço[43]. Esta estratégia facilita eventual reintervenção, sem necessidade de se abordar novamente a região cervical[3,38,51]. Outra abordagem cirúrgica preferencial em muitos serviços é a PTX subtotal, com exérese de pelo menos 3,5 glândulas[43,51-53]. Independentemente da cirurgia escolhida, junto com a retirada das paratireoides, é preconizada a realização de timectomia preventiva transcervical nos casos MEN1. Este procedimento tem por objetivo prevenir o desenvolvimento do tumor carcinoide tímico que, apesar de raro (~ 2%), é altamente maligno[3,11,38,43,51-53]. Além disso, são retiradas eventuais paratireoides ectópicas ou supranumerárias que possam ocorrer no timo[37,38,54]. Outro procedimento que se deve levar em conta independentemente da estratégica cirúrgica utilizada é a conservação de uma das glândulas extirpadas em nitrogênio líquido para eventual reimplante.

Os principais objetivos da cirurgia no HPT-MEN1 são:

- Obter e manter níveis séricos normais tanto de PTH quanto de cálcio por um longo período.
- Evitar a hipocalcemia iatrogênica e outras complicações pós-cirúrgicas.
- Caso haja necessidade de reintervenção cirúrgica (por recidiva do HPT), a operação se restringirá a uma pequena cirurgia no antebraço se PTX total ou exploração direcionada para área cervical previamente demarcada, se PTX subtotal;
- Excluir o estímulo hipercalcêmico crônico sobre o gastrinoma.
- Excluir o estímulo deletério do PTH sobre a massa óssea do osso compacto.
- Prevenir complicações renais do HPT.
- Recuperar a massa óssea[38,42,43,49,53,55,56].

As informações citadas destacam a necessidade do diagnóstico pré-cirúrgico preciso nos casos de HPT-MEN1, a fim de se realizar uma abordagem cirúrgica que permita maiores oportunidades de cura do HPT e menores taxas de recorrência. É importante ressaltar que pacientes com MEN1 podem, com frequência, ter uma apresentação inicial compatível com adenoma de paratireoide e HPT aparentemente esporádico. A realização de adenomectomia em pacientes com MEN1 está associada com taxa elevada de HPT persistente ou recorrente[38,51-53].

Tumores neuroendócrinos pancreático-duodenais

Os tumores neuroendócrinos pancreático-duodenais (PET) ocorrem em 30 a 80% dos pacientes com MEN1, com penetrância variável dependendo da população estudada[7,11,26,35,39,57]. Os PET podem ser a primeira manifestação clínica da doença em cerca de 10% dos casos com MEN1[32].

Os PET podem ser funcionantes ou não funcionantes. Geralmente, os PET em MEN1 são tumores multicêntricos pequenos, dispersos no pâncreas e no duodeno, de crescimento lento e de comportamento biológico indolente. Ao longo da vida, apenas uma minoria destes microtumores crescerá e se tornará clinicamente relevante[58].

Em contraste, PET são os principais tumores responsáveis pela mortalidade em MEN1, uma vez que estudos de rastreamento clínico documentam que os sintomas de hipersecreção hormonal costumam ocorrer tardiamen-

Tabela 2. Indicações cirúrgicas do HPT-MEN1

Exames	Indicação para PTX	Valores referência
Cálcio total	> 11,2 mg/dL	8,6 – 10,2 mg/dL
Cálcio urinário (24 h)	> 4 mg/kg	100 – 320 mg/dL
Clearance de creatinina	< 60%	> 70%
Densitometria óssea (sítios): - Coluna vertebral - Colo do fêmur - Fêmur total - Terço proximal do rádio distal	Índice T < -2,5 SD (idade > 50 anos); Índice Z < -2,0 (idade < 50 anos)	T > -1,0 SD Z > -2,0
Associação com	Nefrolitíase clínica e/ou radiológica	

te, de modo que se observam metástases em 30 a 50% dos pacientes com a síndrome clínica ou com tumores maiores de 3 cm. Assim, métodos de localização destes tumores, como a ultrassonografia endoscópica, a cintilografia com ^{111}índio-octreotida (OctreoScan™) ou testes funcionais, como o de refeição-padrão, podem detectar estes tumores com até 10 anos de antecedência do início dos sintomas[59,60]. O comportamento biológico destes tumores é bastante variável, havendo desde casos benignos até malignos com progressão rápida e curso fatal, ou mesmo casos malignos com longa sobrevida e curso indolente do tumor, mesmo já havendo metástases regionais e a distância[61,62].

Gastrinoma

O diagnóstico de gastrinoma é estabelecido pela presença de pH gástrico inferior a 2 associada com hipersecreção ácida gástrica (> 15 mmol/hora) ou hipergastrinemia (gastrina > 1.000 pg/mL - duas dosagens em dias diferentes)[61-63].

Estes critérios são, geralmente, observados em um terço dos pacientes com gastrinoma. Os pacientes com hipergastrinemia em níveis intermediários (entre 100 e 1.000 pg/mL) e pH ácido terão o diagnóstico de gastrinoma confirmado após exclusão de história cirúrgica prévia (ressecção de intestino delgado; obstrução gástrica crônica) associada com resposta positiva ao estímulo agudo com secretina (elevação de gastrina acima de 100 pg/mL do valor basal). Entre os diagnósticos diferenciais de hipergastrinemia, há condições que apresentam pH alcalino, como gastrite atrófica, gastrite por *H. pylori*, drogas antissecretoras, vagotomia, insuficiência renal e gastrectomia[61,63].

O gastrinoma na MEN1 (G-MEN1) é o PET funcionante mais frequente, sendo encontrado em 40 a 75% dos casos (Tabela 1). São predominantemente duodenais (> 90%), múltiplos e com baixas taxas de cura (até 25%), enquanto os gastrinomas esporádicos são de manifestação unifocal, com menor predomínio de localização duodenal (60%) e com maiores taxas de cura (60%). Tanto os casos com G-MEN1 quanto os gastrinomas esporádicos localizados no duodeno são igualmente malignos (até 60%) e, geralmente, apresentam metástases locorregionais linfáticas ao diagnóstico. É importante considerar que os gastrinomas pancreáticos, muito mais frequentemente nos casos esporádicos, apresentam comportamento biológico agressivo, determinando metástases a distância (sobretudo hepáticas), ainda mais frequentemente que os gastrinomas duodenais (Tabela 3). Apesar de serem quase exclusivamente duodenais, o G-MEN1 apresenta, com elevada prevalência, associação com NF-PET múltiplos, cujo comportamento maligno parece ser mais agressivo que o de G-MEN1[11,26,58,61,62].

Por isso, os vários procedimentos cirúrgicos preconizados para o tratamento de G-MEN1 são mais extensos (enucleação de tumores duodenais por duodenotomia associada à pancreatectomia subtotal) do que os usualmente realizados nos casos esporádicos (pancreatectomia parcial ou duodenotomia). Estas estratégias cirúrgicas priorizam reduzir a ocorrência de metástases[11,26,58,61,62,64,65].

É consensual que os gastrinomas em MEN1 devam ser submetidos a tratamento cirúrgico quando são identificados tumores com 2 a 3 cm, uma vez que, nesta condição, a prevalência de metástases é maior (Norton, 2001). Entretanto, tumores < 2 cm também apresentam potencial metastático. Assim, alguns grupos recomendam a te-

Tabela 3. Diferenças entre os gastrinomas/MEN1 e gastrinomas esporádicos

Características	Gastrinoma/MEN1	Gastrinoma esporádico
Herança	Autossômica dominante	-
Idade de início da hipergastrinemia	30-50 anos; em geral < 40 anos	50-60 anos; em geral > 40 anos
Proporção sexual (M:F)	1:1	M > F
Outros tumores endócrinos associados	Frequentes	Ausentes
Tumores pancreáticos não funcionantes	Frequentes	Ausentes
Carcinoides gástricos	Frequentes	Ausentes
Interações adversas com HPT/hipercalcemia	Sim	Não
Patologia	Múltiplos tumores; hiperplasia inicial	Tumor isolado
Localização	Maioria no duodeno (> 90%)	Mais prevalente no duodeno (60%)
Tratamento clínico	Inibidores de bomba de prótons e análogos da somatostatina	Inibidores de bomba de prótons e análogos da somatostatina
Tratamento cirúrgico	Enucleação de tumores por duodenotomia + pancreatectomia subtotal com enucleação de tumores na cabeça do pâncreas + ressecção ganglionar regional	a) Tumores pequenos: enucleação de tumores duodenais ou pancreáticos b) Tumores maiores: duodenectomia ou pancreatectomia parcial + ressecção ganglionar regional*
Cura	< 25%	60%

*Alguns autores sugerem duodenectomia ou pancreatectomia parcial independentemente do tamanho do tumor.

rapia cirúrgica sempre que um gastrinoma seja identificado por quaisquer dos métodos de localização, independentemente do tamanho. Em geral, no G-MEN1 indica-se: enucleação dos múltiplos e pequenos nódulos da submucosa duodenal secretores de gastrina, por meio da duodenotomia, associada a:

1) Pancreatectomia subtotal corpo-caudal (80 a 85%) com enucleação de tumores na cabeça do pâncreas, visando ao tratamento dos tumores pancreáticos não funcionantes, frequentemente presentes na MEN1 (em torno de 50%).

2) Ressecção ganglionar regional extensa, pela elevada frequência de metástases linfáticas locais encontradas na cirurgia. Há autores que recomendam a pancreatectomia subtotal mesmo sem qualquer evidência à ultrassonografia intraoperatória de NF-PET associados, com caráter preventivo de recorrências e redução de tecido propenso à ocorrência de novos tumores[11,26,58,61,62,64,65].

O uso de bloqueadores de bomba de prótons em dose elevada é bastante efetivo em controlar a hipersecreção ácida gástrica e impedir eventos agudos ameaçadores à vida, como úlcera perfurada ou hemorrágica e diarreia grave. Em casos avançados, o uso de drogas como análogos da somatostatina, bloqueadores da via mTor, como everolimo, e inibidores de tirosina quinase, como sunitinibe, podem proporcionar controle da síndrome hiperfuncionante e da progressão tumoral aumentando a sobrevida livre de progressão e a qualidade de vida dos pacientes[66-68]. Os PET são, em geral, pouco responsivos ao tratamento quimioterápico clássico, uma vez que a maioria é representada por tumores bem diferenciados e com KI67 < 2%. A quimioterapia tem ação mais efetiva em casos selecionados, particularmente, nos carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados, progressivos e com Ki67 elevados[11,26,58,61,65].

Aproximadamente 25 a 40% dos gastrinomas é relacionado à MEN1[64]. Dessa forma, antes de eleger o tratamento cirúrgico para o gastrinoma, é altamente recomendada uma avaliação clínica mais completa para exclusão do diagnóstico de MEN1[64].

Em casos com HPT e gastrinoma, a paratireoidectomia deve ser o procedimento cirúrgico inicial, uma vez que promove redução da hipergastrinemia secundária à hipercalcemia e permite redução da dose das medicações bloqueadoras da secreção gástrica[11,26,61].

Insulinoma

O diagnóstico de insulinoma é estabelecido quando o paciente apresenta a tríade de Whipple (sintomas de hipoglicemia, melhora com glicose e hipoglicemia < 55 mg/dL) associada com insulina > 3 mcmol/mL, peptídeo C > 0,6 ng/mL e pró-insulina > 5 pmol/L com ausência de cetonemia (ver detalhes em capítulo abordando insulinoma)[58,61,62,65,69,70].

O insulinoma é o segundo PET funcionante com maior penetrância em casos com MEN1 (10 a 30%). Ao contrário dos gastrinomas, menos de 10% dos insulinomas são associados à MEN1. Os insulinomas em MEN1 (I-MEN1) diferem dos insulinomas esporádicos por terem um maior potencial maligno (25%) e por apresentarem maiores taxas de recorrência pós-cirúrgica (Tabela 4). Da mesma forma que em casos de G-MEN1, uma abordagem mais extensa é empregada como tratamento do I-MEN1. A pancreatectomia parcial ou a adenomectomia são recomendadas para os casos esporádicos, enquanto a pancreatectomia subtotal (ou, mais raramente, total) é preconizada para os casos com MEN1. Pela ocorrência frequente da associação de insulinoma com NF-PET múltiplos, a estratégia cirúrgica pode depender de exames funcionais de localização do insulinoma, como a arteriografia com teste intra-arterial de cálcio e dosagens de glicemia e insulina coletadas das veias de drenagem da cabeça, corpo e cauda do pâncreas[3,11,26,58,61,62,65,69,70].

PET não funcionantes

Os NF-PET são atualmente considerados os PET mais frequentes e o principal responsável pela mortalidade em MEN1. Em geral, estes tumores são diagnosticados na 4ª ou 5ª décadas de vida, podendo ser encontrados isoladamente ou associados a tumor pancreático funcionante. Um estudo recente do Serviço de Disciplina de Endocrinologia do HCFMUSP, confirmado em uma coorte francesa, revelou que NF-PET já são frequentes na adolescência[11,26,61,62,69,71,72].

A penetrância de NF-PET é de, pelo menos, 34% aos 50 anos de idade. Estudos com ultrassonografia endoscó-

Tabela 4. Diferenças entre insulinoma/MEN1 e o insulinoma esporádico

Características	Insulinoma/MEN1	Insulinoma esporádico
Herança	Autossômica dominante	-
Idade de início da hipergastrinemia	30-50 anos	> 50 anos
Proporção sexual (M:F)	1:1	1:1
Malignidade	25%	10-15%
Nódulo(s)	Múltiplos (geralmente, NF-PET associados)	Único (> 90%)
Tratamento	Pancreatectomia total ou subtotal + enucleação nódulos na cabeça do pâncreas	Exérese de nódulo pancreático único
Recorrência	Frequente	Rara

pica sugerem penetrância maior (90 a 100%) destes tumores em idades avançadas. O potencial maligno de NF-PET se relaciona diretamente com o tamanho do tumor. Assim, metástases ocorrem em: 4% dos casos com tumores < 1 cm; 10% entre 1 e 2 cm; 18% entre 2 a 3 cm; e 43% acima de 3 cm. Foi demonstrado que a sobrevida de pacientes com MEN1 e NF-PET é menor que a de pacientes sem NF-PET.

Com base na associação entre malignidade e tamanho do tumor, a maioria dos autores sugere a realização de pancreatectomia subtotal e enucleação para todos os tumores com mais de 2 cm[6,32,37]. A última diretriz sobre MEN1 (2012) sugeriu, também, tratamento cirúrgico para NF-PET entre 1 e 2 cm, entretanto, o risco-benefício desta conduta não foi comprovado.

O emprego de radionuclídeos, como o lutécio ou o ítrio, ligados aos análogos da somatostatina (DOTATATO, DOTANOC etc.) representam alternativa promissora para o tratamento de PET avançados. Os resultados obtidos até então revelam taxa de resposta objetiva (remissão tumoral parcial ou completa) de 30% e aumento significativo tanto da sobrevida livre de progressão da doença (32%) como da sobrevida global (46%).

Tumores hipofisários

A penetrância de tumores hipofisários na MEN1 é bastante variável, oscilando entre 15 a 50%[32,35,72-74]. Burgess,1998; Os tumores hipofisários podem ser a primeira manifestação clínica de pacientes com MEN1 em aproximadamente 20% dos casos. Aproximadamente 80% dos tumores hipofisários na MEN1 são macroadenomas (> 1 cm) em contraste com 42% de macroadenomas encontrados nos casos com adenomas hipofisários esporádicos[32]. Além disso, adenomas hipofisários em MEN1 são mais resistentes ao tratamento medicamento, mais frequentemente pluri-hormonais e duplos (Tabela 5).

O prolactinoma é o tumor hipofisário mais frequente (70%), seguido dos adenomas hipofisários não secretores (14%)[32,35,133,72]. Os tumores cossecretores, secretores de GH e secretores de ACTH são menos frequentes, ocorrendo em 10, 9 e 4% dos casos, respectivamente[32]. Outros tumores hipofisários, como o FSHoma e TSHoma, raramente ocorrem em MEN1 (Tabela 2).

As estratégias de tratamento frequentemente usadas em tumores hipofisários esporádicos são as mesmas aplicadas ao tratamento de tumores hipofisários associados à MEN1. Entretanto, dada a possibilidade de adenomas duplos ocorrerem assincronicamente, pacientes com MEN1 devem ser submetidos à vigilância periódica para ocorrência de um segundo tumor hipofisário.

Outros tumores

Os tumores carcinoides tímicos (TCT) são tumores de elevado grau de malignidade (> 95%) presentes em até 3 a 4% dos pacientes com MEN1. Ocorrem predominantemente em homens tabagistas com idade entre 30 e 50 anos. Em geral, pela ausência de marcadores hormonais e por serem frequentemente assintomáticos, são diagnosticados em estágio avançado com metástases a distância e invasão local extensa. Ao redor de 25% dos TCT são relacionados à MEN1, indicando que todo paciente com esta neoplasia deveria ser rastreado para MEN1[39]. Estes tumores constituem uma das principais causas de mortalidade relacionada à MEN1. O tratamento de escolha é a cirurgia, uma vez que são resistentes a quimio e radioterapia. O uso de análogos da somatostatina pode controlar sintomas como diarreia e *flushing*. A timectomia preventiva cervical durante a PTX parece ser a única possibilidade de tratamento, uma vez que há somente excepcionais relatos de casos que apresentaram TCT após esta intervenção cirúrgica[3,11,26].

Os carcinoides brônquicos associados à MEN1 diferem dos tímicos por serem mais comuns (até 31 *versus* 3%), pela predominância no sexo feminino, pelo menor grau de malignidade (26%), por serem eventualmente múltiplos, de ocorrência sincrônica ou assincrônica e de comportamento geralmente indolente. O manejo destes tumores se baseia no seguimento periódico com TC de tórax em razão de sua história natural aparentemente indolente, da multiplicidade de nódulos pulmonares, do tamanho limitado e da localização periférica. A indicação cirúrgica baseia-se na sintomatologia clínica ou no grau de expansão/progressão tumoral local. Os tumores centrais, por determinarem obstrução brônquica, atelectasia e pneumonia, têm indicação de tratamento cirúrgico[3,11,26].

Tabela 5. Diferenças entre adenomas hipofisários/MEN1 e esporádicos

Características	Adenoma hipofisário/MEN1	Adenoma hipofisário esporádico
Herança	Autossômica dominante	-
Idade de diagnóstico	4ª e 5ª décadas	4ª e 5ª décadas
Proporção sexual (F:M)	F > M	F > M
Diagnóstico laboratorial	Indistinguível	Indistinguível
Outros tumores endócrinos associados	Frequentes	Ausente
Adenomas múltiplos	4%	0,1%
Adenomas pluri-hormonais	39%	22%
Tamanho	Macroadenoma (85%)	Microadenoma (58%)
Tratamento com normalização da hipersecreção hipofisária	42%	90%

Os tumores adrenocorticais são frequentes (20 a 73%), geralmente bilaterais, não funcionantes e de comportamento benigno. Tumores funcionantes, como aldosteronoma, tumores secretores de cortisol ou carcinomas são excepcionalmente raros em MEN1. A cirurgia é recomendada para todos os tumores funcionantes e para tumores não funcionantes que sejam: maiores do que 4 cm; entre 1 e 4 cm com achados radiológicos suspeitos ou; que tenham crescimento rápido documentado[3,11,26].

Angiofibromas, colagenomas e lipomas são tumores dérmicos frequentes em MEN1 e podem, eventualmente, ser a primeira manifestação clínica de MEN1. Assim, pacientes com MEN1 e, principalmente, familiares sob risco deveriam ser investigados para a ocorrência destes tumores, que podem ser um prenúncio de estado de portador prévio à análise genética[3,11,26].

Mortalidade

Os tumores carcinoides tímicos, os gastrinomas e, principalmente, os NF-PET são as principais causas de morte em pacientes com MEN1[69,75-77]. A ocorrência de metástases é associada à redução significativa da idade média de sobrevida em casos com MEN1 (55,4 anos para homens e 46,8 anos para mulheres), quando comparada à expectativa de vida da população não afetada (> 70 anos)[14].

Seguimento clínico/consenso MEN1-2012

É amplamente reconhecido que quanto mais cedo o diagnóstico de MEN1 for feito, melhor e mais eficiente poderá ser o tratamento e o seguimento[14,78,79] (Quadro 3).

O último consenso sobre MEN1 reitera a recomendação do primeiro, no qual o seguimento clínico periódico seja iniciado entre 5 e 20 anos de idade, dependendo dos diferentes tumores a serem investigados (Quadro 4)[3,11]. O início do rastreamento é baseado no caso mais jovem que foi relatado para cada um dos tumores associados à MEN1.

Este seguimento compreende dosagens hormonais anuais e realização de exames de imagem a cada 1 a 3 anos em todos os indivíduos portadores de mutação germinativa *MEN1*[3,11]. O seguimento clínico adequado de um paciente com MEN1 é um processo trabalhoso, demorado e que envolve altos custos. Entretanto, este procedimento é muito eficaz em identificar de forma relativamente precoce as neoplasias relacionadas à doença, contribuindo tanto para o aumento da qualidade de vida dos pacientes como para a redução da morbimortalidade[14,75,76,79].

O último consenso sobre MEN1 foi publicado em 2012[11], no qual são propostos os critérios básicos para o diagnóstico e as condutas terapêuticas para os tumores associados à MEN1:

- Seguimento bioquímico anual associado com seguimento radiológico periódico (Quadro 4).
- Paratireoidectomia total seguida de autoimplante ou subtotal em pacientes sintomáticos e vigilância para complicações em casos assintomáticos.
- Timectomia preventiva deveria ser conduzida durante a paratireoidectomia.
- A cirurgia dos PET, quando indicada, deve ser mais extensa em comparação à realizada em casos esporádicos.
- O manejo clínico e o tratamento de adenomas hipofisários em MEN1 é o mesmo recomendado para casos esporádicos.
- O rastreamento gênico de familiares assintomáticos é importante para a identificação de portadores de mutação. Entretanto, a conduta cirúrgica deve ser baseada em critérios clínicos.

Quadro 3. Rastreamento clínico periódico para MEN1[11]

Tumor	Idade de início do rastreamento (anos)	Testes bioquímicos anuais	Exames radiológicos
HPT	8	Cálcio, PTH	-
Gastrinoma	20	Gastrina (pH gástrico)	-
Insulinoma	5	Glicose, insulina	-
NF-PET	10	-*	RM, TC ou US endoscópica (anual)
Adenoma hipofisário	5	Prolactina, IGF-1	RM (a cada 3 anos)
Tumores carcinoides tímicos e brônquicos	15	-	TC ou RM (a cada 1-2 anos)
Tumores carcinoides gástricos**	20	-	Endoscopia
Tumores adrenocorticais e feocromocitoma	10	Hormônios adrenocorticais e da medula suprarrenal se sintomas ou se tumor for > 1 cm	RM ou TC de abdome (anual)

* O consenso sobre MEN111 recomenda dosagens anuais de cromogranina, polipetídeo pancreático e VIP, entretanto, estudo recente não demonstrou benefícios destas dosagens periódicas.
** Endoscopia é indicada principalmente para pacientes com gastrinoma, uma vez que este tumor predispõe ao desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos.
RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; US: ultrassonografia.

Quadro 4. Diferenças das manifestações clínicas da MEN1 com diagnóstico precoce e tardio e os tratamentos recomendados

	Diagnóstico precoce		Diagnóstico tardio	
Principais manifestações clínicas MEN1	Aspectos clínicos	Tratamento	Complicações clínicas	Tratamento
HPT	• PTH • Ca++ • Nefrolitíase	PTX	Complicações renais, osteoporose, insuficiência renal	Diálise ou transplante renal
Insulinoma	• Insulina • Glicemia, hipoglicemia	Cirurgia	Hipoglicemia grave com alterações neuropsíquicas, metástases (10%)	Cirurgia, quimioterapia
Gastrinoma	• Gastrina, gastrite, úlcera péptica, diarreia	Omeprazol, cirurgia	Complicações de doença ulcerosa; metástases (60%)	Cirurgia, quimioterapia, embolização hepática, radiofrequência octreotida LAR
Prolactinoma	• Prolactina • Microadenoma	Cabergolina, bromocriptina	Infertilidade, osteoporose, hipogonadismo, macroadenoma, defeitos visuais	Tratamento medicamentoso, radioterapia, cirurgia
Carcinoides	–	Timectomia profilática	Metástases	Cirurgia, quimioterapia, radioterapia Octreotida LAR

PTX: paratireoidectomia total com implante no antebraço; PTH: paratormônio; Ca: cálcio sérico.

Indicações para análise de mutação do gene MEN1

A análise gênica na MEN1 possibilita principalmente: (a) detecção de mutações *MEN1* causadoras da MEN1; (b) confirmação do diagnóstico clínico em pacientes com MEN1; e (c) discriminação, dentre os familiares assintomáticos, dos portadores e não portadores de predisposição genética à doença, dispensando os indivíduos não portadores do seguimento laboratorial complexo e de alto custo.

Segundo os critérios do Consenso sobre MEN1[11], há recomendação para a análise de mutação no gene *MEN1* nos seguintes casos:

- Casos-índices que encontram os critérios clínicos de diagnóstico de MEN1 (Tabela 1).
- Parentes em 1° grau de um caso-índice com mutação *MEN1* conhecida, independentemente da presença ou não de sintomas.
- Parentes em 1° grau com MEN1 familial (p. ex., paciente com um dos tumores associados à MEN1).
- Casos com suspeita clínica de MEN1 com diagnóstico de: tumores múltiplos de paratireoide antes dos 40 anos, adenoma de paratireoide antes dos 30 anos, tumores neuroendócrinos pancreáticos múltiplos ou gastrinoma em qualquer idade e associação atípica de tumores associados à MEN1, como tumor suprarrenal e HPT, HPT e TCT etc.

A MEN1 no Brasil

A MEN1 é uma doença ainda relativamente pouco estudada no Brasil. O mais extenso rastreamento clínico e genético da MEN1 vem sendo realizado no HCFMUSP. Esse rastreamento teve início em 1997 na Disciplina de Endocrinologia e vem sendo realizado desde então em pacientes do HCFMUSP e de outros centros que indicam seus casos[5,6,20,35,42,43,50,54-56,71,80-83]. Desde 2004, este programa de rastreamento de mutações do gene *MEN1* foi incorporado na rotina ambulatorial do HCFMUSP para o atendimento de famílias acompanhadas no serviço[20,81].

Identificação de mutações no gene MEN1 em pacientes do HCFMUSP

Inicialmente, 14 casos-índices do HCFMUSP com MEN1 foram documentados clínica e genicamente pelo grupo da Unidade de Endocrinologia Genética (LIM25) da Disciplina de Endocrinologia da FMUSP. Mutações germinativas foram encontradas em todos os casos-índices, sendo, ao total, 12 diferentes mutações[20]. O estudo gênico possibilitou extenso rastreamento clínico dos familiares sob risco, exclusão de não portadores do seguimento clínico, estudo de correlação genótipo-fenótipo[84], diagnóstico mais precoce de tumores nos portadores de mutação[35,42,81,83] e tratamento mais efetivo[55,71]. Em 2011, 38 famílias MEN1 apresentavam mutação germinativa documentada e, atualmente, este número se expandiu para 52 famílias envolvendo pouco mais de 200 pacientes com mutação germinativa *MEN1*, que são seguidos no ambulatório de MEN1 do HCFMUSP.

Neoplasia endócrina múltipla tipo 2

A MEN2 é uma endocrinopatia hereditária transmitida por um padrão de herança autossômica dominante, associada com o desenvolvimento de carcinoma medular de tireoide (CMT), feocromocitoma (FEO) e hiperparatiroidismo primário (HPT). Estes tumores secretam diversas substâncias hormonais e não hormonais e resultam da proliferação de células derivadas da crista neural: células C da tireoide, células cromafins da medula suprarrenal e células principais ou oxifílicas das paratireoides, respectivamente. Apesar da prevalência da MEN2 na população ser baixa, o número de indivíduos afetados por família pode ser expressivo, uma vez que sua penetrância

é praticamente completa (~100%). MEN2 está associada com mutações ativadoras no proto-oncogene *RET* em mais de 98% dos casos[3,4,85-92].

Aspectos moleculares do RET

Mutações no gene RET

O proto-oncogene *RET* (gene ID: 5979, NCBI) foi mapeado na região cromossômica 10q11.2 e é composto por 60 kilobases. O gene *RET* possui 21 éxons que codificam um receptor transmembrana do tipo tirosina-quinase. Em 1993, foram identificadas as primeiras mutações germinativas no proto-oncogene *RET* em pacientes com MEN2[93,94]. A maioria de mutações identificadas no *RET* é pontual, com alteração de um único nucleotídeo, que causa a troca de um aminoácido. Cerca de 95 a 98% dos casos com MEN2 possuem mutação *RET*, 85% delas localizadas nos éxons 10 e 11. O restante das mutações é localizado nos éxons 13, 14, 15 e 16. Atualmente, sabe-se que aproximadamente 10% dos casos com feocromocitoma e 7% dos casos com carcinoma medular de tireoide, considerados inicialmente como "esporádicos", também apresentam mutação germinativa nos éxons *hot-spots* do gene *RET*. Casos esporádicos podem apresentar mutação somática (só no tecido tumoral) no gene *RET*. Entretanto, apesar de a identificação dessa mutação gerar dados referentes à tumorigênese tireoidiana, ela não é informativa para o diagnóstico gênico familiar. Nos casos com MEN2/CMT familial sem mutação nos éxons *hot-spots*, é recomendado que a análise de mutação seja expandida para o gene inteiro, 21 éxons[89,92,95,96] iniciando-se com o éxon 8[97]. Outra característica interessante sobre a genética da MEN2, que será especificada mais adiante neste capítulo, é a forte correlação entre o genótipo *RET* e sua manifestação clínica[98].

Função

O receptor tirosina quinase RET possui três domínios proteicos: extracelular, transmembrana e intracelular. Em situação fisiológica, o domínio extracelular é responsável pela interação com 2 grupos de ligantes ativadores: a) 4 proteínas da família do fator de crescimento e diferenciação neural, GDNF (nerturina, artemina, persepina e o próprio GNDF) e b) 4 correceptores dos GNDF, tipos GFRα1-4. Posteriormente, há formação de um heterotetrâmero que desencadeia uma série de fosforilações nos resíduos intracelulares do receptor RET. Consequentemente, três principais vias metabólicas poderão ser ativadas: RAS/ERK/MAPK, PI3K/Akt/mTor, fator nuclear kB (NFkB) e vias JUN quinases. Isto leva à proliferação e à diferenciação celular controlada, principalmente de células neuronais. Em situações patológicas (causadas por mutações ativadoras no gene *RET*), a estrutura dos receptores RET é alterada e eles tornam-se constitutivamente ativados, independentemente da presença ou da ausência dos ligantes. Assim, existe um descontrole e excesso de ativação dessas vias, levando ao crescimento neoplásico[4,7,99,100,101].

Estudos revelaram que 50 a 60% dos casos com CMT esporádico são decorrentes de mutações somáticas no gene *RET*, especialmente pela mutação M918T que tem sido associada a comportamento tumoral mais agressivo e pior prognóstico. Mais recentemente, foi observado que 18 a 80% dos CMT esporádicos sem mutação somática *RET* apresentam mutação nos genes *HRAS, KRAS* ou, mais raramente, no *NRAS* e que mutações nestes genes ou no *RET* são mutuamente exclusivas[102,103].

Classificação clínica da MEN2 e correlação genótipo-fenótipo

Segundo o último consenso sobre MEN2 recentemente publicado, são duas as síndromes associadas com MEN2: MEN2A (OMIM #171400) e MEN2B. MEN2A representa > 95% dos casos com MEN2 e se apresenta com 4 variantes fenotípicas:

1. MEN2A clássica.
2. MEN2A com líquen amiloidótico cutâneo (LAC).
3. MEN2A com megacólon congênito (doença de Hirschsprung [DH]).
4. CMT familiar (CMTF).

Estas síndromes foram definidas de acordo com a ocorrência de diferentes tipos de tumores endócrinos, grau de agressividade, idade de início do CMT, presença de anormalidades fenotípicas associadas e pela mutação germinativa *RET* encontrada (Tabela 6).

Tabela 6. Classificação de MEN2 de acordo com as combinações dos fenótipos envolvidos nessa síndrome e os códons mais frequentemente mutados

Síndromes	Variantes	Mutação RET (códon)	Fenótipo (penetrância)
MEN2A	MEN2A clássica	609, 611, 618, 620, 634	CMT (100%); FEO (4-88%); HPT (até 30%)
	MEN2A com LAC	634	CMT (100%); FEO (25-88%); HPT (até 30%)
	MEN2A com DH	609, 611, 618, 620	CMT (100%); FEO (4-25%); HPT (2-12%)
	CMTF	C611F, E768D, R912P*	CMT (penetrância variável)**
MEN2B		918	CMT, FEO, anormalidades fenotípicas, ausência de HPT, ganglioneuromatose intestinal

*Mutações RET descritas em famílias com CMTF, aplicando critérios rigorosos: pelo menos 10 membros com CMT sendo alguns deles acima de 50 anos e de diferentes gerações, sem qualquer evidência de FEO ou HPR.
**Várias mutações nos éxons 5, 8, 10, 11, 13 e 15 foram associadas com CMTF baseado na presença de CMT em pelo menos 2 membros de diferentes gerações de uma família e menos de 10 com CMT ou em um paciente isoladamente ou em 2 membros da mesma geração[98].

MEN2A clássica

MEN2A clássica é a variante clínica mais frequente de MEN2A (> 75%). Todos os pacientes desenvolvem CMT. A penetrância de FEO e HPT é dependente do tipo de mutação *RET* encontrada. MEN2A clássica está associada, principalmente, com as seguintes mutações *RET*: 611, 618, 620 que estão localizadas no éxon 10 e com a mutação 634, situada no éxon 11 do *RET*.

A mutação no códon 634 está associada com a maior penetrância de FEO que se correlaciona com a idade: 25% (30 anos), 52% (50 anos) e 88% (77 anos). A penetrância estimada de FEO é menor com as mutações no éxon 10: 609 (4-26%), 611 (10-25%), 618 (12-23%) e 620 (13-24%)[104,105]. (A penetrância de HPT é de até 30% quando ocorre a mutação 634 e oscila entre 2 e 12% quando as mutações ocorrem no éxon 10 (609, 611, 618 e 620)[96]. Penetrância mais elevada de FEO (84%) que a usual, com FEO grandes (> 4 cm) e bilaterais, foi observada em quatro famílias brasileiras com associação entre a mutação 634 e o polimorfismo Y791F (éxon 13), sugerindo que este último poderia estar modulando o fenótipo destes pacientes[106]. Pacientes com mutação MEN2A clássica e mutação no códon 634 representam o fenótipo e o genótipo preponderante em MEN2. Pacientes com este perfil clínico-genético foram classificados, pelas características do CMT – penetrância completa, elevada agressividade e idade jovem de início (ao redor dos 5 anos) – como de risco elevado de CMT implicando em condutas específicas de manejo clínico e tratamento (Tabelas 7 e 6).

MEN2A e líquen amiloidótico cutâneo

Esta variante clínica de MEN2A é associada com a presença de LAC. O LAC é uma lesão dermatológica que se desenvolve em região dorsal em correspondência aos dermátomos T2-T6, situada entre a escápula e as vértebras. O LAC se apresenta com prurido intenso que piora com o estresse e exposição solar e, pode se manifestar em idade jovem antes do desenvolvimento ou do diagnóstico de CMT ser estabelecido. Pacientes com LAC estão fortemente associados com a presença de mutação no códon 634, uma vez que casos excepcionais foram documentados com a mutação 804 (éxon 14). A penetrância de LAC foi estimada em 36% em pacientes com MEN2A portadores de mutação no códon 634. A penetrância de FEO e de HPT é a mesma observada em MEN2A clássica[4,90,96,107,108] (Figura 3).

MEN2A e doença de Hirschsprung

A ocorrência combinada de MEN2A e DH está associada com a presença de mutação nos códons 609, 611,

Figura 3. Paciente com MEN2A e líquen amiloidótico cutâneo com mutação no códon 634 do gene *RET*.

Tabela 7. Manejo clínico de crianças com MEN2, de acordo com as categorias de risco

Categoria de risco	Muito elevado (códon 918)	Elevado (códon 634)	Moderado (éxons: 5, 8, 10, 13, 14 e 15)
Fenótipo	MEN2B	MEN2A clássica; com LAC	MEN2A; MEN2A com DH; CMTF
Idade de teste genético RET	Casos esporádicos: ao diagnóstico Casos familiais: ao nascimento	3 anos	5 anos
Idade de início de rastreamento de CMT	< 1 ano	3 anos	5 anos
Idade de início de rastreamento de FEO	11 anos	11 anos	16 anos
Idade de início de rastreamento de HPT	-	11 anos	16 anos

618 e 620 do gene *RET*. A maioria dos pacientes com este fenótipo apresentam mutação nos códons 618 (30%) e 620 (50%) (Figura 4). Os casos restantes apresentam mutação nos códons 609 (15%) e 611 (5%). Em geral, até 7% dos pacientes com MEN2A tem DH. Não é conhecido porque alguns pacientes somente desenvolvem DH. Um estudo recente de nosso grupo sugeriu que um haplótipo *RET* específico e não relacionado à mutação no códon 620 poderia ser o responsável pelo desenvolvimento de DH[109].

A DH pode ser esporádica ou hereditária. Cerca de 50% dos casos hereditários e 15 a 20% dos esporádicos apresentam mutações germinativas inativadoras no gene *RET*. Por outro lado, cerca de 2 a 5% dos casos com DH, em geral, têm MEN2A e mutação germinativa ativadora *RET* no éxon 10. DH geralmente se manifesta clinicamente por um quadro de obstrução ou obstipação intestinal importante nas primeiras semanas após o nascimento[92,96].

CMTF

CMTF era, até há pouco tempo, considerado uma síndrome de MEN2 distinta. O último consenso sobre MEN2 da Associação Americana de Tireoide (ATA) (2015) optou por redirecioná-lo como variante clínica de MEN2A. CMTF é caracterizado pela presença isolada de CMT em um indivíduo ou em vários casos familiais que se apresentem com uma mutação *RET* germinativa. Assim, tanto o paciente com CMT como seus familiares não têm história de FEO ou de HPT. O CMT no CMTF tem penetrância variável de acordo com a mutação *RET* identificada, incide em idades mais avançadas similares a do CMT esporádico e tem menor grau de agressividade, comparável aos com fenótipo MEN2A e MEN2B. Estas características clínicas do CMT conduziram os pacientes com este fenótipo MEN2A/CMTF, bem como outros com MEN2A clássica, a serem categorizados como MEN2 de risco moderado pela ATA 2015. Estes pacientes apresentam mutações dispersas pelos éxons 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 e 16. Apenas 3 mutações no gene *RET* foram associadas com o fenótipo CMTF, usando o critério mais rigoroso (presença de pelo menos 10 familiares afetados com CMT, sem FEO ou HPT): C611F (éxon 10), E768D (éxon 13) e R912P (éxon 16). Várias mutações nos éxons 5, 8, 10, 11, 13 e 15 foram associadas com CMTF baseado na presença de CMT em pelo menos 2 membros de diferentes gerações de uma família e menos de 10 com CMT[96].

Figura 4. Família brasileira com crianças operadas por doença de Hirschsprung portadoras de MEN2 e mutação no códon 620 do gene *RET*.

MEN2B

MEN2B é uma síndrome MEN2 que engloba cerca de 5% de todas as famílias com MEN2. É uma síndrome extremamente rara com incidência de 1/38.750.000. A penetrância de CMT (100%) e FEO (50%) é similar à encontrada em MEN2A. Pacientes com MEN2B apresentam um fenótipo indistinguível que inclui: presença de neuromas de mucosa oral, labial e lingual, hábito marfanoide, alterações oftalmológicas como espessamento e inversão da conjuntiva palpebral, ptose leve, espessamento de nervo córneo e incapacidade de lacrimejamento (86%), alterações esqueléticas (escoliose, palato em ogiva, *pectus escavatum*, frouxidão articular) e ganglioneuromas intestinais (40%) que determinam constipação intestinal nas primeiras semanas de vida[89,90,92,96,110].

Pacientes com MEN2B desenvolvem CMT bastante agressivo e precoce que, geralmente, já se inicia no 1º ano de vida. Assim, a maioria dos pacientes é diagnosticada tardiamente com metástases a distância. Pela gravidade do CMT, 75% dos casos têm uma apresentação esporádica com mutação *de novo*, uma vez que estes pacientes têm uma sobrevida geral curta e, raramente, deixam descendentes. MEN2B está associado com uma mutação específica no éxon 16 (M918T) em mais de 95% dos pacientes, estabelecendo uma estreita correlação genótipo-fenótipo. Uns raros casos apresentam MEN2B atípica caracterizada por um fenótipo menos agressivo com desenvolvimento de CMT na 3ª década de vida e pela presença de mutação no éxon 15 (883) ou de mutações duplas ocorrendo no éxon 14. O FEO ocorre em 50% dos casos e são frequentemente bilaterais, como em MEN2A clássica[89,90,96,110]. Os pacientes com MEN2B, pela agressividade do CMT, foram classificados pela ATA 2015 como sendo de risco muito elevado. Esta classificação implica condutas específicas de seguimento clínico e de tratamento para estes pacientes, baseando-se numa estreita correlação genótipo-fenótipo (Tabela 7 e Quadro 5).

O hábito marfanoide, caracterizado por uma face alongada, extremidades longas em proporção ao tronco, mãos e pés grandes, está presente em 65 a 75% dos casos. Os neuromas de mucosa se desenvolvem nos primeiros meses de vida e a presença deles deve chamar atenção do pediatra para o diagnóstico de MEN2B (Figura 5).

Quadro 5. Critérios usados para indicação da idade para tireoidectomia preventiva de acordo com a classificação/categorias de risco de CMT em crianças com MEN2

Códon	Grau de risco	Idade de indicação de tireoidectomia total	Extensão da cirurgia
918	Muito elevado	< 1 ano	Esvaziamento central antes de 1 ano é possível se paratireoides forem individualizadas e implantadas. Esvaziamento central após 1 ano de idade independentemente de achados laboratoriais/radiológicos
634	Elevado	Aos 5 anos ou entre 3 e 5 anos, se calcitonina estiver elevada (acima do limite superior de normalidade)	Esvaziamento central se calcitonina > 40 pg/mL ou se linfonodos suspeitos
Mutações nos éxons 5, 8, 10, 13, 14 e 15	Moderado	Aos 5 anos (opção dos pais) ou quando calcitonina estiver elevada (acima do limite superior de normalidade)	Esvaziamento central se calcitonina > 40 pg/mL ou se linfonodos suspeitos

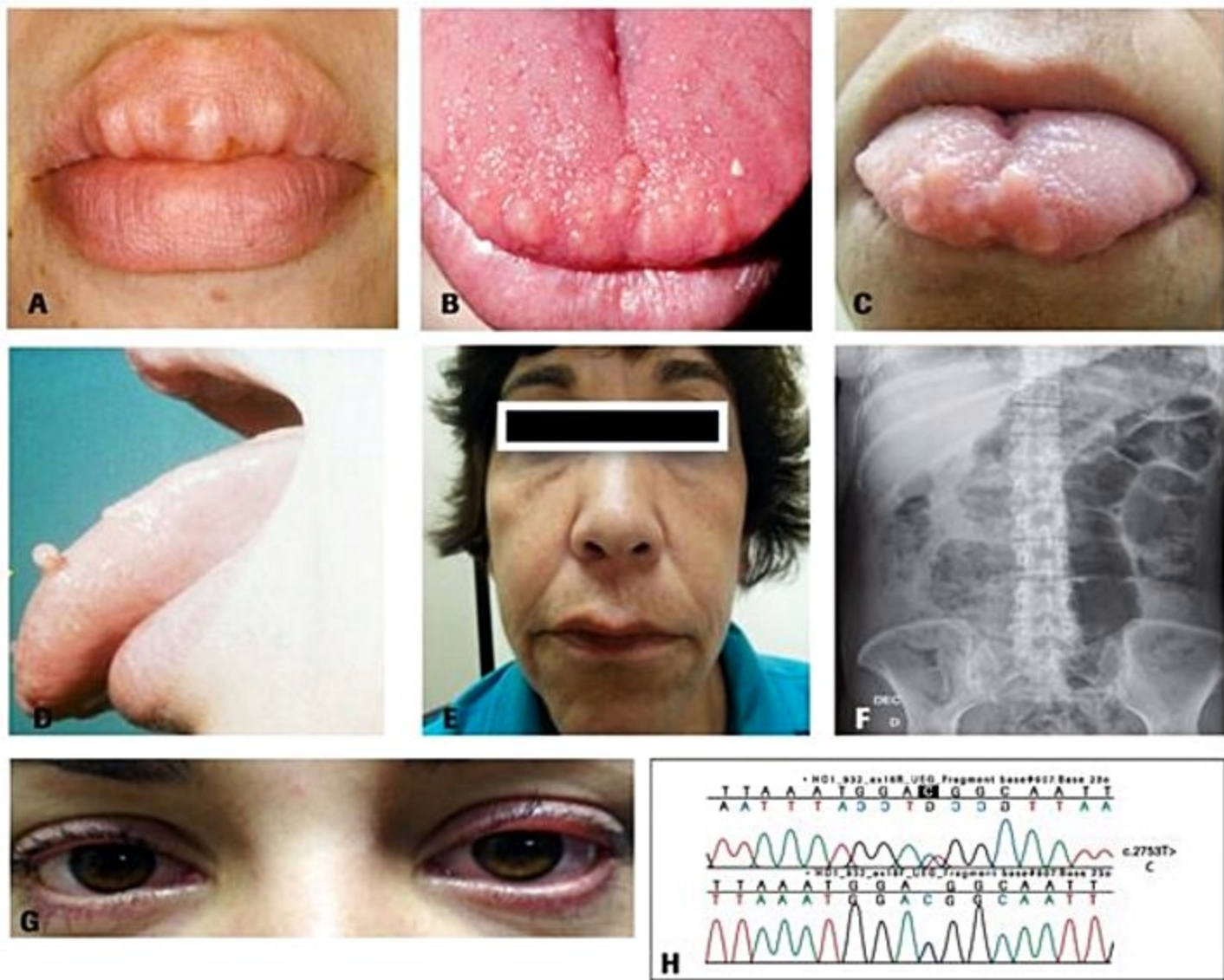



Figura 5. Neuroma de mucosa labial (A), lingual (B, C, D), fácies alongado do hábito marfanoide (E), ganglioneuromatose intestinal (F) e espessamento conjuntival (G) em pacientes com MEN2B com mutação no códon 918 do gene *RET* (H) acompanhados no HCFMUSP.

Carcinoma medular de tireoide

O CMT corresponde a cerca de 5% dos tumores malignos da tireoide, ao redor de 75% dos CMT são esporádicos e 25% apresentam a forma hereditária associada a MEN2. O CMT/MEN2 é um evento clonal, aleatório, geralmente multicêntrico e bilateral que tem origem nas células C da tireoide, produtoras de calcitonina (Figura 6).

Dessa forma, a calcitonina é o principal marcador bioquímico tumoral dessa doença. A hiperplasia de células C corresponde à fase pré-maligna do CMT hereditá-

rio, coincidindo usualmente com a fase de início da elevação dos níveis da calcitonina sérica, enquanto a forma não herdada desta patologia, em geral, não apresenta hiperplasia. Portanto, em alguns casos, a caracterização desta fase hiperplásica pode auxiliar no diagnóstico patológico diferencial entre as formas hereditária e não hereditária (Figura 6)[3,4,86,87,88-89,91,92,96,99,100,104,111].

Outras diferenças entre CMT esporádico e CMT/MEN2 são ressaltadas no Quadro 6. Assim, CMT esporádico geralmente é diagnosticado acima dos 30 anos de idade (30 a 60 anos) por meio da palpação de um nódulo tireoidiano único predominantemente localizado nos terços médio-superior, refletindo a distribuição das células C na tireoide. À ultrassonografia cervical, o nódulo é geralmente sólido, hipoecoico e com microcalcificações. Ao contrário, nódulos multicêntricos frequentemente estão presentes em casos-índices com MEN2. Aproximadamente 70% dos pacientes com CMT esporádico ou casos-índices com CMT/MEN2 cujo diagnóstico é realizado pela palpação de nódulos tireoidianos (> 1 cm) já possuem metástases locais em linfonodos cervicais e cerca de 10% já têm metástases a distância, envolvendo sobretudo pulmões, fígado e ossos (Figura 7)[3,4,87,88,89,92,96,99,100,104,111].

A

B

Figura 6. Paciente com MEN2A e CMT multicêntrico e bilateral (A, setas) e microscopia evidenciando hiperplasia de célula C primária (agrupamento de células em forma de meia lua) em criança portadora de mutação *RET* submetida à tireoidectomia profilática.

Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico geralmente é feito diante do achado de um nódulo tireoidiano associado com: (1) níveis elevados de calcitonina sérica ou; (2) citologia com imunocitoquímica positiva para calcitonina em material de punção-biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF); (3) achados de biópsia de congelação ou anatomiapatológica compatíveis com diagnóstico patológico e imuno-histoquímico de CMT.

Ensaios imunométricos e de quimioluminescência de dois sítios são os preferidos por serem específicos para o reconhecimento da forma monomérica de calcitonina, minimizando os riscos de resultados falso-positivos ou falso-negativos. Os valores basais de normalidade variam de acordo com o ensaio. Assim, é recomendado que pacientes com diagnóstico de CMT sejam seguidos preferencialmente com dosagens periódicas de calcitonina usando o mesmo ensaio. Valores basais de calcitonina acima de 100 pg/mL são altamente preditivos de CMT (~100%). Cerca de 25% dos pacientes com nódulos tireoidianos e valores de calcitonina entre 50 e 100 pg/mL são diagnosticados com CMT, enquanto o risco de CMT cai para somente 8,5% se valores de calcitonina estão entre 20 e 50 pg/mL.

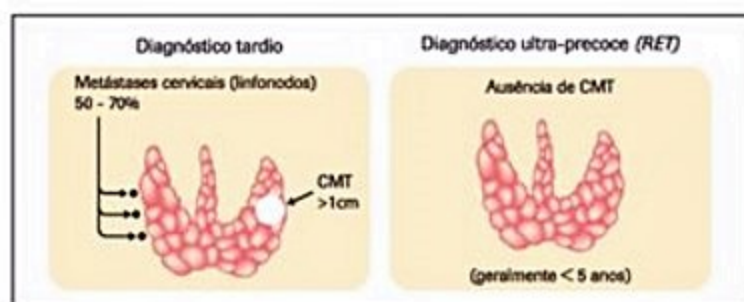



Figura 7. O diagnóstico molecular do *RET* tem papel fundamental na conduta clínica e no tratamento cirúrgico de pacientes com MEN2.

Quadro 6. Diferenças entre as formas herdada e esporádica do carcinoma medular da tireoide

Características	CMT/MEN2	Esporádico
Localização	Multicêntrico	Focal
Hiperplasia de células C (fase pré-maligna)	+++	+/-
Idade ao diagnóstico (anos)	< 30	50
Diagnóstico laboratorial	Mutação germinativa RET	Elevação de calcitonina
Tumores associados	+	-
História familiar	+	-
Cirurgia profilática	+	-
Tratamento cirúrgico	Cura mais frequente	Cura menos frequente

Quando os níveis de calcitonina são limítrofes ou inferiores a 100 pg/mL, é recomendada a realização de teste de estímulo com infusão de cálcio: 2 mg/kg injetados IV por 30 a 60 segundos, com coletas de amostras no tempos -5, 0, 2, 5 e 10 minutos. Uma hiper-resposta é compatível com hipersecreção de calcitonina e pode ser indicativa de hiperplasia das células C ou de CMT[9,112,113,114,134]. Também em casos com valores intermediários de calcitonina, devem ser excluídas condições como: insuficiência renal, tireoidite de Hashimoto, carcinoma diferenciado de tireoide, tumores neuroendócrinos secretores de calcitonina, hipercalcemia e uso de drogas, principalmente bloqueadores de bomba de prótons[9,96,134]. Assim, a hipercalcitoninemia *per se* pode representar um resultado falso-positivo de CMT. Portanto, é necessária muita cautela na interpretação da hipercalcitoninemia no sentido de se evitar uma cirurgia tireoidiana "em branco"[9,134]. Além disso, é importante esclarecer que, até recentemente, o teste de estímulo era feito com pentagastrina e todos os valores de referência foram obtidos com este estímulo. Como a pentagastrina não está mais disponível no mundo, passou-se a realizar o teste após estímulo com cálcio e os valores de referência com este estímulo ainda precisam ser estabelecidos. Ao diagnóstico de CMT, dosagem de CEA deve ser realizada, uma vez que este marcador tumoral é frequentemente elevado, principalmente em casos mais avançados. Ao lado da calcitonina, o CEA é um importante marcador de seguimento clínico de CMT durante o tratamento[134].

Uma vez estabelecido o diagnóstico de CMT, o estadiamento deve ser conduzido. Em pacientes com níveis de calcitonina inferiores a 500 pg/mL, a probabilidade de metástases a distância é baixa. Assim, apenas ultrassonografia cervical é indicada com exame radiológico pré-operatório. Ao contrário, em pacientes com calcitonina acima de 500 pg/mL, é indicada a investigação de metástases a distância com tomografia computadorizada cervical e de tórax, ressonância magnética de abdome e de coluna vertebral e cintilografia óssea[96].

No diagnóstico patológico, é encontrado material amiloide típico em aproximadamente 80% dos casos, sendo que calcificações tumorais são frequentes. O tumor apresenta forte reação imunocitoquímica contra anticorpos anticalcitonina, o que diferencia o CMT dos carcinomas folicular e papilífero de tireoide[4,87,89,92,96,99,100,104,115].

Tratamento

Atualmente, a cirurgia constitui-se na única abordagem curativa para CMT. A estratégia cirúrgica recomendada para o paciente com doença aparente é a tireoidectomia total com esvaziamento do compartimento central A extensão do esvaziamento ganglionar para o compartimento lateral é baseada atualmente nos achados pré-operatórios com ultrassonografia e tomografia cervicais, níveis séricos de calcitonina, além da confirmação de linfonodos suspeitos por PAAF. Na PAAF, deve-se sempre realizar a dosagem da calcitonina no lavado, pois este resultado complementa e aumenta a sensibilidade e especificidade do diagnóstico citológico. É importante ressaltar a necessidade de estas recomendações serem estritamente seguidas. Este procedimento cirúrgico, que na maioria das vezes é fundamental na tentativa de cura deste carcinoma, pode frequentemente estender-se por 6 a 8 horas, em virtude da necessidade da retirada total de todos linfonodos metastáticos[116,117]. Múltiplas cirurgias cervicais são comuns em pacientes com CMT. É importante salientar que novas cirurgias por recorrência ou persistência do CMT, na sua maioria, não têm intenção curativa e objetivam o controle local da doença e a diminuição do risco de comprometimento de estruturas nobres cervicais, como traqueia e grandes vasos. Pela possibilidade de CMT ser associado à MEN2, todo paciente com CMT deve ser sistematicamente investigado para FEO. Se FEO é confirmado, adrenalectomia e resolução de FEO são indicados antes da realização de tratamento cirúrgico do CMT.

O critério de cura em CMT é controverso. Alguns consideram a presença de níveis séricos indetectáveis de calcitonina basal e/ou estimulada (< 2 pg/mL), enquanto outros definem a cura bioquímica como valores inferiores a 10 pg/mL. Independentemente dos critérios estabelecidos, o seguimento contínuo é recomendado, uma vez que recorrências podem eventualmente ocorrer pelos dois critérios vários anos após a cirurgia[96].

Como seguimento pós-cirúrgico, no primeiro ano, recomenda-se investigação clínica/bioquímica a cada 3 meses, com dosagens de calcitonina, CEA e ultrassonografia do pescoço. A partir do 2º ano, o seguimento passa a ser feito a cada 6 meses. O tempo de duplicação de calcitonina e de CEA deve ser calculado nos casos com CMT persistente/recorrente para classificar a doença em estável ou progressiva (http://www.thyroid.org/thyroid-physicians-professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma/). Esta definição deve considerar também a detecção de evolução radiológica do tumor. Opção de vigilância é geralmente indicada para pacientes assintomáticos e com doença estável, enquanto novas condutas terapêuticas (cirurgia, radioterapia, quimioterapia clássica ou uso de drogas-alvo, ablação) são indicadas para pacientes sintomáticos e com doença progressiva[96].

Nos casos submetidos ao tratamento cirúrgico apropriado e com doença persistente/recorrente caracterizada por níveis de calcitonina abaixo de 150 p/mL, o seguimento deveria ser conduzido com dosagens semestrais de calcitonina e CEA associado à ultrassonografia cervical, uma vez que metástases a distância são raras nestas condições. Pacientes podem permanecer por anos com doença silenciosa até que a ultrassonografia cervical identifique metástase locorregional. Pacientes com níveis de calcitonina acima de 150 pg/mL após tireoidectomia têm risco elevado de apresentar metástase a distância. Assim, na investigação radiológica, além da ultrassonografia cervical, deve-se realizar tomografia cervical e de tórax, ressonância magnética de abdome/pelve e de coluna vertebral, além de cintilografia óssea[96].

Recentemente, o valor de PET-CT F-dopa e PET-CT FDG foram confirmados no estadiamento de CMT avançado, sendo estes dois métodos complementares, o primeiro com maior sensibilidade em identificar lesões adicionais e o segundo em reconhecer pacientes com doença progressiva e de pior prognóstico[96].

Recentemente, duas drogas inibidoras de quinase com alvos que incluem o RET e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) foram aprovadas para o tratamento do CMT metastático sintomático ou com progressão radiológica: vandetanibe e cabozantinibe[96,118-121].

Feocromocitoma

FEO em MEN2 (FEO/MEN2) são quase sempre benignos e representam cerca de 10% de todos os casos de FEO. A penetrância de FEO/MEN2 é variável com tipo de mutação *RET*, oscilando entre 4 e 88% naqueles com mutações nos éxon 10, 11 e 16. A mutação 634 e a 918 estão associadas com as maiores prevalências de FEO (~50%). O FEO/MEN2, independentemente do tipo de mutação *RET*, localiza-se nas suprarrenais, sendo raros os relatos de paragangliomas (FEOs extrassuprarrenais). Os pacientes com mutação nos códons 634 e 918 apresentam, mais frequentemente, FEO bilaterais em até 50 a 60% dos casos. Portanto, é necessária investigação rotineira e sistemática de possível surgimento tumoral contralateral (60% de risco desta ocorrência), uma vez que pode haver assincronia no surgimento dos tumores. O FEO/MEN2 apresenta fase inicial pré-tumoral caracterizada por áreas de hiperplasia celular nodular da medula suprarrenal indicando multicentricidade, que são ausentes nos FEO esporádicos[3,4,85,87,89,92,96,99,100,104,122]. O surgimento do FEO/MEN2 pode ocorrer sincronicamente (40%), posteriormente (50%) ou mesmo anteceder o carcinoma medular de tireoide (10% dos casos)[92].

O diagnóstico clínico do FEO/MEN2 segue os mesmos critérios utilizados em relação ao FEO esporádico, como crises adrenérgicas, hipertensão arterial sistêmica, elevação das metanefrinas plasmáticas e urinárias e catecolaminas urinárias, imagem de massa suprarrenal na ressonância magnética e cintilografia com MIBG sugestiva de neoplasia suprarrenal neuroendócrina. As principais diferenças entre o FEO esporádico e o FEO/MEN2 estão relacionadas no Quadro 7.

Tratamento

O tratamento tanto de FEO/MEN2 como de FEO esporádicos é essencialmente cirúrgico. A abordagem pode ser realizada por via lombar clássica ou laparoscópica. Em pacientes com tumor bilateral, tem-se preconizado a realização de adrenalectomia parcial com retirada somente da medula suprarrenal e consequente preservação da camada cortical suprarrenal, com o objetivo de se evitar a insuficiência suprarrenal. Entretanto, este procedimento aumenta o risco de recorrência (até 10%) no tecido medular remanescente contíguo à camada cortical suprarrenal. Em casos com MEN2, a cirurgia do FEO deve sempre preceder a ressecção do CMT, para evitar a ocorrência de crises adrenérgicas no peri ou intracirúrgico do tumor cervical[3,4,87,89,92,96,104,123,124].

Hiperparatireoidismo

O hiperparatireoidismo primário associado à MEN2 (HPT/MEN2) difere do HPT/MEN1, pois se apresenta mais tardiamente (idade média ao diagnóstico de 33 anos) e é clinicamente discreto ou assintomático na maioria dos pacientes. Além disso, o risco de recidiva é significativamente menor do que em pacientes com MEN1. Portanto, o procedimento mais recomendado atualmente é a ressecção somente das glândulas aumentadas, com o uso do PTH intraoperatório para documentar a ressecção completa das glândulas doentes. Os critérios para indicação cirúrgica do HPT/MEN2 são os mesmos utilizados para os casos de HPT esporádico[3,4,87,89,92,96,104].

Quadro 7. Diferenças entre FEO/MEN2 e FEO esporádico

Características	FEO/MEN2	FEO esporádico
Mutação germinativa RET	+	-
Localização	Suprarrenal: +++ Paragangliomas: -/+	Suprarrenal: +++ Paragangliomas: +
Bilateralidade e multicentricidade	++	-
Fase hiperplásica	++	-
Benignidade	+++	+++
Malignidade	-/+	+
Idade (anos)	< 30	50
Tumores associados	++	-
História familiar	++	-

-/+ = excepcionalmente.

Indicações de análise do gene RET

Rastreamento genético de familiares sob risco e manejo clínico de crianças com MEN2

Como comentado, por meio de análises genéticas, é possível diferenciar os portadores dos não portadores de mutação no *RET*, sendo que os portadores apresentam alta predisposição ao CMT. Após a identificação de mutação *RET* em um caso-índice com MEN2, todos os familiares sob risco (de 50%) devem ser geneticamente rastreados para a mutação. Os familiares não portadores devem ser liberados do seguimento/tratamento clínico, enquanto o seguimento clínico periódico e o tratamento cirúrgico apropriado devem ser recomendados aos familiares que herdaram a mutação germinativa *RET*[3,4,87,89,92,96,104,125,126].

Há recomendação dos consensos internacionais sobre MEN2 que crianças portadoras de mutação germinativa *RET* sejam submetidas à tireoidectomia total profilática. A boa tolerância das crianças portadoras de mutação *RET* à cirurgia, a ausência de resultados falso-positivos no diagnóstico molecular do *RET* e a eficiência da cirurgia em si em promover a cura e promover uma boa qualidade de vida foram pontos importantes para os consensos deliberarem sobre essas recomendações[3,4,85,87,89,92,96,99,100,104].

A tireoidectomia total profilática tem se mostrado bastante efetiva e atualmente é a melhor alternativa na prevenção e mesmo cura do CMT, visto que o seguimento pós-cirúrgico por 5 anos ou mais tem revelado a ausência de doença em pacientes operados em baixas idades (< 5 anos)[122,127-129]. Desse modo, o diagnóstico molecular do *RET* tem papel fundamental na conduta clínica e no tratamento cirúrgico de pacientes com MEN2. A implementação deste diagnóstico tem promovido nítido aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida de pacientes com predisposição genética ao CMT/MEN2 diagnosticados e operados precocemente (Figura 3). Assim, na chamada "era da genômica", é imperativo que o clínico tenha acesso à análise de mutação *RET*, para guiá-lo na abordagem de casos com CMT/MEN2 e de seus familiares sob risco[3,4,85,87,89,90,92,96,99,100,104,122,126].

Ao se documentar mutação *RET* em familiares sob risco com menos de 5 anos de idade, recomenda-se a realização pré-cirúrgica de dosagem de calcitonina, além de ultrassonografia cervical. A idade para a cirurgia é dependente do tipo de mutação *RET* identificada.

O último consenso sobre CMT e MEN2 redefiniu a classificação de risco de acordo com a gravidade e a idade de início de CMT em: risco altíssimo (anteriormente, nível D da ATA), que inclui os pacientes com diagnóstico de MEN2B e mutação no códon 918; risco elevado (anteriormente, nível C), que engloba os pacientes portadores de mutação no códon 634; e nível moderado, que incluiu os pacientes com mutações de risco moderado e baixo, previamente denominados com nível B e A, respectivamente. A lista das mutações e os respectivos grupos de risco encontram-se no Quadro 5, já citado[96].

Os casos de altíssimo risco, com mutação no códon 918, devem ser submetidos à tireoidectomia total durante o 1º ano de vida, preferencialmente nos primeiros meses e tão logo o diagnóstico seja estabelecido. A decisão pela realização de dissecção e esvaziamento de linfonodos cervicais, bem como a extensão deste procedimento, devem ter como base o fato de as glândulas paratireoides terem sido encontradas e previamente reimplantadas durante o ato operatório. Em crianças com MEN2B maiores de 1 ano, pelo risco elevado de metástases, a disseção e o esvaziamento cervical são aconselhados[96].

Crianças com pais portadores de mutação de risco elevado ou moderado devem realizar o exame genético aos 3 e 5 anos de idade, respectivamente, uma vez que CMT incide em idade mais jovem e é mais agressivo nos de alto risco[96].

Os casos de risco elevado, com mutação no códon 634, devem ser operados por volta dos 5 anos de idade ou entre 3 e 5 anos, se níveis séricos de calcitonina estiverem elevados. A realização de esvaziamento do compartimento central é indicada se níveis de calcitonina sérica estiverem acima de 40 pg/mL ou se houver linfonodos suspeitos à ultrassonografia[96].

Os pacientes de risco moderado devem ser monitorados anualmente a partir dos 5 anos de idade e a tireoidectomia total profilática deve ser indicada se os níveis séricos de calcitonina estiverem acima do valor superior de normalidade. Os pais podem, eventualmente, optar pela realização de tireoidectomia preventiva aos 5 anos, como indicado para o grupo de risco elevado[96].

O consenso de MEN2 também define o momento para a realização de teste genético *RET* e de início de rastreamento de cada um destes tumores, levando-se em conta a idade mais jovem de diagnóstico de acordo com as categorias de risco em MEN2, baseada na estreita correlação genótipo-fenótipo (Tabela 7)[96].

O rastreamento de FEO deveria ser iniciado aos 11 anos de idade para as mutações 918 e 634 e aos 16 anos para as demais mutações. O rastreamento de FEO é realizado anualmente com dosagem de metanefrina e normetanefrina plasmática e com metanefrina e normetanefrina urinária. O rastreamento de HPT é iniciado aos 11 anos para a mutação 634 e aos 16 anos para as mutações de risco moderado. A investigação de HPT é de periodicidade anual com dosagens de cálcio e PTH[96].

Experiência da disciplina de endocrinologia do HCFMUSP e do ICESP

Antes da implementação do diagnóstico molecular do proto-oncogene *RET*, os familiares sob risco de pacientes com MEN2 eram rastreados por meio de dosagens hormonais periódicas anuais: calcitonina basal e/ou pós-estímulo com infusão IV de cálcio (2 mg /kg), CEA, epinefrina e norepinefrina séricas e urinárias, VMA, metanefrinas urinárias, além de dosagens séricas repetidas de PTH, cálcio total e iônico, fosfatemia e calciúria[112,113,115,130].

A partir de 1998, a implementação do diagnóstico molecular do proto-oncogene *RET* na Disciplina de Endocrinologia do HCFMUSP possibilitou a identificação

de mutações causadoras da doença em pacientes com CMT e com MEN2, bem como em familiares de 1º grau dos casos portadores de mutação *RET*. Os procedimentos de análise de mutação do gene *RET* no laboratório são: extração de DNA genômico de sangue periférico ou *swab* oral, amplificação dos éxons *hot-spots* 8, 10, 11, 13, 14, 15 e 16 vias PCR e sequenciamento automático, que é método padrão-ouro para o diagnóstico de mutações *missense*[86,87,109,131]. Mutação dupla no éxon 11 (códons 634 e 648) foi associada com o fenótipo atípico, um paciente com MEN2A apresentando FEO secretor de ACTH[131]. O seguimento da maior família com MEN2 (cerca de 40 pacientes) e mutação C620R foi incluída em consórcio internacional do éxon 10, o qual revelou CMT mais agressivo nos pacientes com mutação nos códons 618 e 620 comparados aos códons 609 e 611[104]. Quatro famílias com mutação no códon 634 e a variante Y791F apresentaram prevalência mais elevada que a usual de FEO grandes e bilaterais, sugerindo um papel desta variante como moduladora de fenótipo[106]. Estudo de sequenciamento exômico revelou que mutações nos genes *RET* e *RAS* são mutuamente exclusivas[103]. Em estudo recente, foi demonstrado que a variante Y791F, previamente definida como uma mutação fraca pela ATA[89,96], é, na realidade, uma variante polimórfica benigna, não associada com CMT[132]. Ao todo, mais de 150 pacientes foram caracterizados como portadores de mutação germinativa *RET* advindos de mais de 30 famílias com MEN2 em nosso serviço desde 1998, sendo as mutações nos códons 620 e 634 as mais frequentes[83]. Além do diagnóstico genético e seguimento de pacientes com CMT hereditário, o serviço se especializou em tratamento de pacientes com doença esporádica e em pacientes com doença metastática e tem participado de estudos multicêntricos que investigam novas drogas de alvo molecular.

Referências bibliográficas

1. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia—Syndromes of the Twentieth Century. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:2617-20.
2. Stratakis CA, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasias in the era of translational medicine. Horm Metab Res. 2005;37:343-6.
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guideline for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5658-71.
4. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. Annu Rev Physiol. 2000;62:377-400.
5. Lourenço Jr. DM. Neoplasia endócrina múltipla tipo 1: estudo clínico e gênico de uma grande família brasileira. Tese de Doutorado, FMUSP, 2001.
6. Lourenço JR, DM, Toledo SPA. Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica. In: Liberman & Cukier. Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica. São Paulo: Lemos, 2002. p.577.
7. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Nat Rev Cancer. 2005;5:367-75.
8. Hoff AO, Hauache OM, Hoff AO. Neoplasia endócrina múltipla tipo 1: diagnóstico clínico, laboratorial e molecular e tratamento das doenças associadas. Arq Bras End Metab (Impresso). 2005;49:735-46.
9. Toledo RA, Lourenço Jr. DM, Toledo SPA. Neoplasias endócrinas múltiplas. In: Tratado de Clínica Médica. Barueri: Manole, 2009. p.388-404.
10. Hoff AO, Lerario AM, Lourenço Jr. DM. Neoplasia endócrina múltipla tipo 1. In: Graf H, Czepielewski M, Meirelles R. (orgs.). Proendócrino - Programa de Atualização em Endocrinologia e Metabolismo. Porto Alegre: Editorial Médica Panamericana, 2012. p.83-116.
11. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2990-3011.
12. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells SA, Norton JA. Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. World J Surg. 1998;22:581-6.
13. Dean PG, Van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Harmsen WS et al. Are patients with multiple endocrine neoplasia type 1 prone to premature death? World J Surg. 2000;24:1437-41.
14. Geerdink EA, Van Der Luijt RB, Lips CJ. Do patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening? EJE. 2003;149:577-82.
15. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruszniewski P et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. World J Surg. 2010;34:249-55.
16. Toledo SP, Lourenço DM. Multiple endocrine neoplasia type 1: diagnosis, management and treatment, Meet-the-Professor handout, The 16th International Congress of Endocrinology and jointly with The Endocrine Society's 96th Annual Meeting (ICE/ENDO), 2014.
17. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR et al. Positional cloning of the gene for Multiple endocrine neoplasia-type 1. Science. 1997;276:404-7.
18. Lemmens I, Van De Ven WJM, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN 1. Hum Molec Genet. 1997;6:1177-83.
19. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM. Menin interacts with the AP1 transcription factor jun D and represses jun-D-activated transcription. Cell. 1999;96:143-52.
20. Toledo RA, Lourenço Jr. DM, Coutinho FL, Quedas E, Mackowiack I, Machado MCC et al. Novel MEN1 germline mutations in Brazilian families with multiple endocrine neoplasia type 1. Clin Endocrinol. 2007;67:377-84.
21. Ellard S, Hattersley AT, Brewer CM, Vaidya B. Detection of an MEN1 gene mutation depends on clinical features and supports current referral criteria for diagnostic molecular genetic testing. Clin Endocrinol. 2005;62:169-75.
22. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. Hum Mut. 2008;29:22-32.
23. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial Multiple Endocrine Neoplasia type 1 and related states. Hum Mol Genet. 1997;6:1169-75.
24. Pannett AA, Thakker RV. Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson "two-hit" hypothesis. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4371-4.
25. Yaguchi H, Ohkura N, Takahashi M, Nagamura Y, Kitabayashi I, Tsukada T. Menin missense mutants associated with multiple endocrine neoplasia type 1 are rapidly degraded via the ubiquitin-proteasome pathway. Mol Cell Biol. 2004;24:6569-80.
26. Lips CJ, Dreijerink KM, Links TP, Höppener JW. Recent results of basic and clinical research in MEN1: opportunities to improve early detection and treatment. Expert Review of Endocr & Metab. 2012;7:331-44.
27. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Hofler H et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proc Nat Ac Sci. 2006;103:15558-63.
28. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, Tuppurainen K, Makinen MJ, Vierimaa O et al. Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations. Proc Natl Acad Sci U S A.
29. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:1826-34.
30. Cavaco BM, Domingues R, Bacelar MC, Cardoso H, Barros L, Gomes L et al. Mutational analysis of Portuguese families with multiple endocrine neoplasia type 1 reveals large germline deletions. Clin Endocrinol. 2002;56:465-73.
31. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Hum Genet. 1998;62:232-44.
32. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:457-65.
33. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A et al. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. World J Surg. 2006;30:654-62.
34. Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. Clin Endocrinol. 2007;67:613-22.
35. Lourenço Jr. DM, Toledo RA, Mackowiak II, Coutinho FL, Cavalcanti MG, Correia-Deur JE et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile. EJE. 2008;159:259-74.
36. Bilezikian JP, Potts JT JR, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:5353-61.
37. Marx SJ, Simmonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. JBMR. 2002;17:37-47.
38. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. J Intern Med. 2005;257:27-37.
39. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). QJM. 1996;89:653-69.

40. Glascock MJ, Carty SE. Multiple endocrine neoplasia type 1: fresh perspective on clinical features and penetrance. Surg Oncol. 2002;11:143-50.
41. Metz DC, Jensen RT, Bale AE, Skarulis MC, Eastman RC, Nieman L et al. Multiple endocrine neoplasia type I: clinical features and management. In: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R (eds.). The parathyroids. New York: Raven Press, 1994. p.591-646.
42. Lourenço Jr. DM, Coutinho FL, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. JBMR. 2010;25:2382-91.
43. Montenegro FLM, Lourenço Jr. DM, Tavares MR, Arap SS, Nascimento Junior CP, Massoni Neto LM et al. Total parathyroidectomy in a large cohort of cases with hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1: experience from a single academic center. Clinics (Sao Paulo). 2012;67:131-9.
44. Burgess JR, David R, Greenaway TM, Parameswaran V, Shepherd JJ. Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1. Archives of Surgery. 1999;134:1119-23.
45. Katai M, Sakurai A, Ikeo Y, Hashizume K. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: comparison with sporadic parathyroid adenomas. Horm Metab Res. 2001;33:499-503.
46. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. J Bone Miner Res. 2009;24:1404-10.
47. Warner J, Epstein M, Sweet A, Singh D, Burgess J, Stranks S et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. J Med Genet. 2004;41:155-60.
48. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Jones MP et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. Nat Genet. 2002;32:676-80.
49. Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: when to perform surgery? Clinics (Sao Paulo). 2012;67:141-4.
50. Lourenço Jr. DM, Coutinho FL, Toledo RA, Gonçalves TD, Montenegro FL, Toledo SP. Biochemical, bone and renal patterns in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. Clinics (Sao Paulo). 2012;67:99-108.
51. Hubbard JG, Sebag F, Maweja S, Henry JF. Subtotal parathyroidectomy as an adequate treatment for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg. 2006;141:235-9.
52. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, Perrier ND, Truong M, Wallace MJ et al. Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg. 2005;140:374-82.
53. Tonelli F, Giudici F, Cavalli T, Brandi ML. Surgical approach in patients with hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: total versus partial parathyroidectomy. Clinics (Sao Paulo). 2012;67:155-60.
54. D'Alessandro AF, Montenegro FL, Brandao LG, et al. Supernumerary parathyroid glands in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. Rev Assoc Med Bras. 2012;58:323-7.
55. Coutinho FL, Lourenço Jr. DM, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP. Bone mineral density analysis in patients with primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 after total parathyroidectomy. Clin Endocrinol. 2010;72:462-8.
56. Coutinho FL, Lourenco Jr. DM, Toledo RA, Montenegro FL, Toledo SP. Post-surgical follow-up of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. Clinics (Sao Paulo). 2012;67:169-72.
57. Grama D, Skogseid B, Wilander E, Eriksson B, Martensson H, Cedermark B et al. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: clinical presentation and surgical treatment. World J Surg. 1992;16:611-9.
58. Akerstrom G, Hessman O, Hellman P, Skogseid B. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19:819-30.
59. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Gastroenterol. 2006;101:266-73.
60. Kwekkeboom DJ, Kam BL, Van Essen M, Teunissen JJ, Van Eijck CH, Valkema R et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer. 2010;29:53-73.
61. Krampitzand GW, Norton JA. Pancreatic neuroendocrine tumors. Curr Prob Surg. 2013;50:509-45.
62. Sadowski SM, Triponez F. Management of pancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN1. Gland Surgery. 2015;4:63-8.
63. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. Medicine. 2006;85:331-64.
64. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med. 1999;341:635-44.
65. Akerstrom G, Hessman O, Skogseid B. Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1. Langenbecks Arch Surg. 2002;386:558-69.
66. Jensen RT, Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364:564-5.
67. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364:514-23.
68. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364:501-13.
69. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, Lee JE, Yao JC, Waguespack SG et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. World J Surg. 2006;30:643-53.
70. Grant CS. Insulinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19:783-98.
71. Gonçalves TD, Toledo RA, Sekiya T, Matuguma SE, Maluf Filho F, Rocha MS et al. Penetrance of functioning and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 in the second decade of life. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:89-96.
72. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:1568-77.
73. Benson L, Ljunghall S, Akerstrom G, Oberg K. Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Med. 1987;82:731-7.
74. Samaan NA, Ouais S, Ordonez NG, Choksi UA, Sellin RV, Hickey RC. Multiple endocrine syndrome type I. Clinical, laboratory findings, and management in five families. Cancer. 1989;64:741-52.
75. Teh BT, Mcardle J, Chan SP, Menon J, Hartley L, Pullan P et al. Clinicopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. Medicine (Baltimore). 1997;76:21-29.
76. Teh BT, Kytölä S, Farnebo F, Bergman L, Wong FK, Weber G et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:2621-6.
77. Gibril F, Chen YJ, Schrump DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky I. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1066-81.
78. Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G, Lorelius LE, Rastad J, Wide L et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: a 10-year prospective screening study in four kindreds. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73:281-7.
79. Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, Juhlin C, Granberg D, Akerstrom G et al. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type I. World J Surg. 1996;20:872-6.
80. Lourenço Jr. DM, Toledo SPA, Toledo RA. Neoplasia endócrina múltipla. In: Lopes AC, Amato Neto V, Halpern A. (Org.). Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca, 2006. p.3535-48.
81. Lourenço Jr. DM, Toledo RA, Coutinho FL, Toledo SPA. The impact of clinical and genetic screnning of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) at the Hospital das Clínicas, São Paulo. Clinics. 2007;62:465-76.
82. Jorge BH, Agarwal SK, Lando VS, Salvatori R, Barbero RR, Abelin N et al. Study of the multiple endocrine neoplasia type 1, growth hormone-releasing hormone receptor, Gs alpha, and Gi2 alpha genes in isolated familial acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:542-4.
83. Toledo RA, Sekiya T, Longuini VC, Coutinho FL, Lourenço Jr. DM, Toledo SP. Narrowing the gap of personalized medicine in emerging countries: the case of multiple endocrine neoplasias in Brazil. Clinics (Sao Paulo). 2012;67:3-6. Review.
84. Longuini VC, Lourenço Jr. DM, Sekiya T, Meirelles O, Goncalves TD, Coutinho FL et al. Association between the p27 rs2066827 variant and tumor multiplicity in patients harboring MEN1 germline mutations Eur J Endocrinol. 2014;171:335-42.
85. Eng C. Ret proto-oncogene in the development of human cancer. J Clin Oncol. 1999;17:380-404.
86. Santos MA, Nunes AB, Abelin N, Ezabella MC, Toledo RA, Lourenco Jr. D et al. Genetic screening of multiple endocrine neoplasia type 2: experience of the USP Endocrine Genetics Unit. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50:7-16.
87. Toledo SPA, Santos MA, Toledo RA, Lourenço Jr. DM. Impact of RET proto-oncogene analysis on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 2. Clinics. 2006;61:59-70.
88. Hoff AO, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia type 2. In: De Groot LJ, Jameson JL. (eds.). Endocrinology. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. p.3533-50.
89. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009;19:565-612.
90. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:596-607.
91. Toledo SP, Lourenço Jr. DM, Toledo RA. A differential diagnosis of inherited endocrine tumors and their tumor counterparts. Clinics (Sao Paulo). 2013;68:1039-56.
92. Wells Jr. SA, Pacini F, Robinso BG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:3149-64.
93. Donnis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC et al. Mutations in *RET* proto-oncogene are associated with MEN2A and FMTC. Hum Molec Genet. 1993;2:851-6.
94. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature. 1993;363:458-60.
95. Longuini VC, Toledo RA, Toledo SPA. Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 em casos sem mutações nos hot-spots do gene RET: expansão de análise para todos os éxons codificadores e regiões intrônicas. 2007 Monografia de Programa de Aprimoramento Pessoal (PAP/FUNDAP).

96. Wells Jr. SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2015 Mar 26. [Epub ahead of print].
97. Silva AMA, Maciel RMB, Silva MRD, Toledo SRC, Carvalho MB, Cerutti JM. A novel germ-line mutation in *RET* Exon 8 (Gly533Cys) in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:5438-43.
98. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. JAMA. 1996;276:1575-9.
99. Almeida MQ, Hoff AO Recent advances in the molecular pathogenesis and targeted therapies of medullary thyroid carcinoma. Curr Opin Oncol. 2012;24:229-34.
100. Ferreira CV, Siqueira DR, Ceolin L, Maia AL. Advanced medullary thyroid cancer: pathophysiology and management. Cancer Manag Res. 2013;5:57-66.
101. Manfredi GI, Dicitore A, Gaudenzi G, Caraglia M, Persani L, Vitale G. PI3K/Akt/mTOR signaling in medullary thyroid cancer: a promising molecular target for cancer therapy. Endocrine. 2015;48:363-70.
102. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. 2011 High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2001;96:E863-868.
103. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Leary R, Bettegowda C, Roberts NJ et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in *RET* and *RAS*. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:364-9.
104. Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I et al. International RETEC Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline *RET* mutations located in exon 10. Hum Mutat. 2011;32:51-8.
105. Imai T, Uchino S, Okamoto T, Suzuki S, Kosugi S, Kikumori T et al. Japan MEN Co High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. Eur J Endocrinol. 2013;168:683-7.
106. Toledo RA, Wagner SM, Coutinho FL, Lourenço Jr. DM, Azevedo JA, Longuini VC et al. High penetrance of pheochromocytoma associated with the novel C634Y/Y791F double germline mutation in the RET protooncogene. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1318-27.
107. Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T, Tschen JA. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. Ann Intern Med. 1989;111:802-6.
108. Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, Pritelli C, Alessi E, Cortelazzi D et al. Frequent association between MEN 2A and CLA. Clin Endocrinol. 2003;59:156-61.
109. Quedas EP, Longuini VC, Sekiya T, Coutinho FL, Toledo SP, Tannuri U et al. RET haplotype, not linked to the C620R activating mutation, associated with Hirschsprung disease in a novel MEN2 family. Clinics (Sao Paulo). 2012;67:57-61. Review.
110. Camacho CP, Hoff AO, Lindsey SC, Signorini PS, Valente FO, Oliveira MN et al. Early diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B: a challenge for physicians. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52:1393-8.
111. Correia-Deur JE, Toledo RA, Imazawa AT, Lourenço Jr. DM, Ezabella MC, Tavares MR et al. Sporadic medullary thyroid carcinoma: clinical data from a university hospital. Clinics (Sao Paulo). 2009;64:379-86.
112. Ezabella MCL, Hayashida CY, Abelin NMA, Toledo SPA. Neoplasias endócrinas múltiplas. In: Medeiros-Neto G (ed.). Moléstias hereditárias do sistema tireoideano. São Paulo: Roca, 1996. p.225-42.
113. Abelin NMA, Gomes S, Ivanoff MT, Ezabella MCL, Hayashida CY, Toledo SPA. Abordagem clínica e laboratorial do bócio uni-nodular sólido: vantagens da determinação da calcitonina sérica por métodos distintos. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999;43:104-13.
114. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:450-5.
115. Hayashida CY, Alves VAF, Kanamura CT, Ezabella MCL, Abelin NMA, Nicolau W et al. Immunohistochemistry of medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia by an affinity-purified anti-human calcitonin antiserum. Cancer. 1993;72:1356-63.
116. Wells Jr. SA, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. World J Surg. 2000;24:952-6.
117. Tavares MR, Toledo SP, Montenegro FL, Moyses RA, Toledo RA, Sekyia T et al. Surgical approach to medullary thyroid carcinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2. Clinics (Sao Paulo). 2012;67:149-54. Review.
118. Santoro M, Carlomagno F. Drug insight: small-molecule inhibitors of protein kinases in the treatment of thyroid cancer. Nat Clin Prat Endocrinol Metab. 2006;2:42-52.
119. Schwartz DL, Vishal D, Shaw S, Yazbeck C, Ang KK, Morrison WH et al. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer – Local disease control in the modern era. Head Neck. 2008;30:883-8.
120. Wells Jr. SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30:134-41.
121. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013;31:3639-46.
122. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med. 2005;353:1105-13.
123. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. J Am Coll Surg. 2004;198:525-35.
124. Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. Lancet Oncol. 2014;15:648-55.
125. Jimenez C, Dang G, Schultz P, El-Naggar A, Shapiro S, Barnes E et al. A novel point mutation of the *RET* protooncogene involving the second intracellular tyrosine kinase domain in a family with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3521-25.
126. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO et al. RET Proto-Oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. Thyroid. 2005;15:531-44.
127. Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, Henry J, Proye C, Bigorgne J et al. Early or prophylatic thyroidectomy in MEN2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. Eur J Endocrinol. 1999;141:468-74.
128. Kahraman T, Groot JWB, Rouwe C, Hofstra RMW, Links TP, Sijmons RH et al. Acceptable age for prophylatic surgery in children with multiple endocrine neoplasia type 2A. Eur J Surg Oncol. 2002;29:331-5.
129. You YN, Lakhani V, Wells SA, Moley JF. Medullary thyroid cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2006.
130. Toledo SPA, Abelin NMA, Ezabella MCL, Hayashida CY, Dahia PM. Neoplasias endócrinas múltiplas. In: Wajchenberg BL (ed.). Tratado de endocrinologia clínica. São Paulo: Roca, 1992. p.943-64.
131. Nunes AB, Ezabella MCL, Pereira AC, Krieger JE, Toledo SPA. A novel Val648Ile substitution in *RET* proto-oncogene observed in a Cys634Arg multiple endocrine neoplasia type 2A kindred presenting with an adrenocorticotropin-producing pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:5658-61.
132. Toledo RA, Hatakana R, Lourenço Jr. DM, Lindsey SC, Camacho CP, Almeida M et al. Comprehensive assessment of the disputed RET Y791F variant shows no association with medullary thyroid carcinoma susceptibility. Endocr Relat Cancer. 2015;22:65-76.
133. Burgess JR, Greenaway TM, Shepherd JJ. Expression of the MEN-1 gene in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. J Intern Med. 1998;243:465-70.
134. Toledo SP, Lourenco Jr. DM, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. Clinics (São Paulo). 2009;64:699-706.

Conduta das Urgências em Endocrinologia

Sharon Nina Admoni
Patricia Helena Zanoni
Daniel Fiordelisio de Carvalho
Leila Suemi Harima Letaif

SUMÁRIO

Introdução

A endocrinologia é uma especialidade que trata principalmente de doenças de caráter ambulatorial. As emergências endocrinológicas, com exceção daquelas relacionadas à descompensação do diabete melito, são raras. Entretanto, estas condições são potencialmente graves e devem ser prontamente reconhecidas e tratadas, muitas vezes antes da confirmação diagnóstica.

Este capítulo não visa a discutir a fisiopatologia ou a etiologia das emergências endocrinológicas, mas sim fornecer orientações práticas para o tratamento, assim como para a condução pós-operatória de cirurgias de hipófise, tireoide e paratireoide, com a finalidade de evitar complicações.

Serão discutidos, portanto, condutas frente a: cirurgia hipofisária; síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético; hiperglicemia; hipoglicemia; crise tireotóxica; coma mixedematoso; insuficiência suprarrenal; emergências no feocromocitoma; hipercalcemia; hipocalcemia; e hipopotassemia no hiperaldosteronismo.

Cirurgia hipofisária

A cirurgia hipofisária é uma das bases de tratamento dos tumores hipofisários – acromegalia, doença de Cushing e tumores não funcionantes.

A condução do caso no pós-operatório busca evitar, diagnosticar e tratar as possíveis complicações inerentes ao procedimento, além de averiguar a eficácia da cirurgia.

Sendo assim, para o manejo das complicações pós-cirúrgicas, pode-se dividir os adenomas em produtores e não produtores de glicocorticoide. No primeiro grupo (pacientes com doença de Cushing), a reposição de glicocorticoide no pós-operatório, para a maioria dos autores, deve ser rotineira, tendo em vista a alta probabilidade de insuficiência adrenocortical após a retirada do tumor, subsequente à supressão do eixo corticotrófico causada pelo tumor. Nos centros onde a disponibilidade do resultado da análise de cortisol é rápida (menos de 1 hora), pode-se introduzir a reposição de glicocorticoide após a comprovação da insuficiência suprarrenal clínica ou laboratorial[1].

Já no segundo grupo, a possibilidade de insuficiência suprarrenal é estimada com base na avaliação clínica, laboratorial e radiológica realizada no pré-operatório. Tumores acima de 1 cm, classificados como macroade-

nomas, têm maior risco de causar insuficiência suprarrenal do que os microadenomas.

A lesão de haste hipotalâmica é outra complicação à qual se deve atentar no pós-operatório destes pacientes. Esta lesão pode ser transitória ou definitiva, com consequente atordoamento da liberação de hormônio antidiurético (ADH). Durante o pós-operatório, pode ocorrer um padrão de liberação trifásico (embora nem sempre as três fases estejam presentes): inicialmente diabete insípido, seguido de síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH) e, novamente, diabete insípido. Por apresentar este padrão e pelo fato de que a mudança de uma fase para outra possa ser relativamente rápida, é importante a observação atenta da diurese e da natremia e natriurese do paciente. Finalmente, no momento da alta hospitalar do paciente que foi submetido à cirurgia hipofisária, devem-se solicitar os exames hormonais adequados de acordo com a patologia de base – tanto para averiguar a eficácia da cirurgia, quanto para a correção de possíveis déficits hormonais[1-4].

Na internação

Antes da cirurgia, é importante verificar se já há algum grau de disfunção hormonal decorrente da compressão do tecido hipofisário normal pelo tumor. Para isto, devem-se realizar as seguintes dosagens séricas:

- T4 livre.
- Cortisol sérico às 8 h.
- DHEA-S.
- Sódio.

Reposição de glicocorticoides em adenomas hipofisários não produtores de ACTH

Em casos de grande manipulação cirúrgica, tumores de consistência endurecida, sangrantes ou cortisol pré-cirúrgico < 9 mcg/dL, há indicação de reposição de corticosteroide para a insuficiência suprarrenal, até avaliação pós-operatória ambulatorial:

- Intraoperatório: hidrocortisona 100 mg EV e manter 50 mg a cada 8 h.
- Pós-operatório (PO): hidrocortisona VO:
  - 1º PO: 20 mg às 8 h, às 16 h e às 22 h.
  - 2º PO: 20 mg às 8 h e às 14 h.
  - 3º e 4º PO: 20 mg às 8 h e 10 mg às 14 h.
  - 5º PO: alta com 20 mg às 8 h e 10 mg às 14 h.

Em caso de cortisol sérico entre 9 e 13 mcg/dL, há indicação de reposição de corticosteroide para a insuficiência suprarrenal durante a fase de estresse cirúrgico:

- Intraoperatório: hidrocortisona 100 mg EV.
- PO imediato: hidrocortisona 50 mg EV a cada 8 h.

Em caso de microadenomas e cortisol pré-operatório > 13 mcg/dL:

- Intraoperatório e PO: não há necessidade de administrar glicocorticoide.

Em caso de hipotensão arterial sintomática, prescrever hidrocortisona 100 mg EV e avaliar outras causas de hipotensão, além da insuficiência suprarrenal.

Reposição de glicocorticoides em adenomas produtores de ACTH (doença de Cushing)

- Intraoperatório e PO imediato: não há necessidade de reposição de glicocorticoide.
- PO: hidrocortisona VO:
  - 1º PO: 20 mg às 8 h, às 16 h e às 22 h.
  - 2º PO: 20 mg às 8 h e às 14 h.
  - 3º e 4º PO: 20 mg às 8 h e 10 mg às 14 h.
  - 5º PO: coletar cortisol sérico pela manhã antes da administração da hidrocortisona. Alta com 20 mg às 8 h e 10 mg às 14 h até reavaliação ambulatorial.

Reposição de acetato de desmopressina para correção de diabete insípido

Cuidados no pós-operatório:

- Controlar diurese a cada 2 h:
  - Em caso de sede intensa ou diurese > 600 mL em 2 h: excluir outras causas para poliúria, como: hiperglicemia ou uso de diuréticos.
  - Coletar sódio sérico antes da administração de acetato de desmopressina (DDAVP). Nunca administrar DDAVP em caso de hiponatremia, mesmo com diurese elevada.
  - Coletar osmolaridade urinária para confirmar poliúria hipotônica (osmolaridade urinária menor que 300 mOsm/kg).
  - DDAVP 1/8 ampola via subcutânea (1 ampola contém 1 mL = 4 mcg).
- Manutenção ambulatorial:
  - Iniciar DDAVP com dose diária de 0,1 mg VO ou 5 mcg via nasal – em dose única à noite ou 2 vezes/dia.
  - Dose habitual: 0,1 a 0,2 mg VO 2 a 3 vezes/dia ou 2,5 a 2m mcg/dia via nasal.
- Apresentações do DDAVP:
  - DDAVP *spray*: 1 *puff* = 10 mcg (100 vezes mais potente que o oral).
  - DDAVP solução nasal: 0,1 mL=10 mcg (100 vezes mais potente que o oral).
  - DDAVP comprimido: 1 comprimido = 0,1 mg ou 0,2 mg.
  - DDAVP ampola: 1 mL = 4 mcg (5 a 10 vezes mais potente que o nasal).

Alta hospitalar

- No 5º PO.
- Dosar:
  - Cortisol sérico às 8 h, T4 livre e sódio para todos os pacientes.

- ACTH na doença de Cushing.
- Prolactina nos prolactinomas.
- GH, IGF-1 e prolactina nos pacientes com acromegalia.
- FSH e LH nos gonadotrofinomas.

Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético

Deve-se suspeitar da síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD) em todo paciente com hiponatremia, osmolalidade urinária inapropriadamente elevada, sódio urinário elevado e sem alteração do equilíbrio ácido-básico.

As principais causas de SIHAD, tendo-se afastado insuficiência suprarrenal e hipotireoidismo, são: afecções de sistema nervoso central (hemorragia subaracnóidea, acidentes cerebrovasculares, infecções etc.), tumores produtores de ADH (carcinoma pulmonar de pequenas células), drogas (clorpropamida, carbamazepina, ciclofosfamida etc.), cirurgias de grande porte, cirurgias hipofisárias, doença pulmonar, HIV, administração exógena de DDAVP e SIHAD hereditário.

O tratamento baseia-se na presença ou não de sintomas e na velocidade de instalação destes[5].

Diagnóstico

- Hiponatremia.
- Osmolalidade plasmática baixa (menor que 275 mOsm/kg).
- Osmolalidade urinária inapropriadamente elevada (acima de 100 mOsm/kg).
- Concentração de sódio urinário acima de 40 mEq/L.
- Ausência de hipotensão, hipovolemia e hipopotassemia.
- Funções tireoidiana, renal e suprarrenal normais – condição necessária para o diagnóstico.

Tratamento

1. Casos assintomáticos: não necessitam de tratamento.

2. Casos sintomáticos moderados:
- Soro fisiológico.
- Furosemida 20 mg EV.
- Objetivo: elevação do sódio sérico de 0,5 a 2 mEq/L/h (variação de no máximo 12 mEq em 24 h).
- Dosar sódio sérico a cada 4 h e ajustar a velocidade de infusão do soro fisiológico.
- Parar quando houver elevação do sódio sérico de 8 a 10 mEq/L nas primeiras 24 h.

3. Casos sintomáticos agudos ou com sintomas neurológicos:
- NaCl 3%: 1 a 2 mL/kg/h EV.

Tabela 1. Água corporal total por sexo e idade

Sexo e faixa etária	Água corporal total
Homem < 65 anos	Peso (kg) × 0,6
Homem ≥ 65 anos	Peso (kg) × 0,5
Mulher < 65 anos	Peso (kg) × 0,5
Mulher ≥ 65 anos	Peso (kg) × 0,45

- Furosemida 0,5 a 2 mg/kg/dia, divididos em 2 a 3 vezes.
- Objetivo: elevação do sódio sérico de 2 mEq/L/h. (variação de no máximo 12 mEq em 24 h)
- Dosar sódio sérico a cada 2 h e ajustar a velocidade de infusão do NaCl 3%.
- Variação esperada do sódio sérico com a infusão de 1 L de qualquer solução que contenha apenas sódio:

$$\Delta [Na^+] \text{ estimada} = \frac{[Na^+] \text{ infusão} - [Na^+] \text{ paciente}}{\text{Água corporal total} + 1}$$

Variação esperada do sódio sérico com a infusão de 1 L de qualquer solução que contenha sódio e potássio:

$$\Delta [Na^+] \text{ estimada} = \frac{[Na^+ + K^+] \text{ infusão} - [Na^+] \text{ paciente}}{\text{Água corporal total} + 1}$$

4. Hiponatremia crônica:
- Tratar a causa, quando possível.
- Restrição hídrica de 500 a 1.000 mL/dia.
- Se inefetivo ou pouco tolerado:
  - NaCl VO 6 a 12 g/dia.
  - Carbonato de lítio 600 a 1.200 mg/dia VO.
  - Demeclociclina 300 a 600 mg 2 vezes/dia VO.

Hiperglicemia

As emergências hiperglicêmicas do diabete melito são classificadas em cetoacidose diabética (CAD) e estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH). O tratamento baseia-se em[6,7]:

- Identificação do fator desencadeante.
- Correção do distúrbio hidroeletrolítico.
- Correção da hiperglicemia.
- Estabelecimento posterior de terapêutica crônica adequada.

1. Solicitar glicemia, sódio, potássio, gasometria arterial, creatinina, ureia, hemograma, urina I, cetonúria, radiografia de tórax e eletrocardiograma (ECG). Se disponível, a dosagem de corpo cetônico sérico é melhor que a cetonúria.

2. Na 1ª hora, administrar NaCl 0,9% 15 a 20 mL/kg de peso EV (1 a 2 L na 1ª hora).

3. Hidratação:

- Paciente em choque hipovolêmico: manter NaCl 0,9% 1 L/h EV até estabilização.
- Paciente em choque cardiogênico: UTI e monitoração hemodinâmica.
- Paciente em hipotensão leve:
  - Sódio corrigido ≥ 135 mEq/L: NaCl 0,45% 250 a 500 mL/h EV (4a 14 mL/kg/h).
  - Sódio corrigido < 135 mEq/L: NaCl 0,9% 250 a 500 mL/h EV (4 a 14 mL/kg/h).

OBS: atenção para corrigir o sódio conforme a seguinte fórmula: sódio corrigido = sódio medido + [(glicemia-100)/100] × 1,6.

4. Administração de insulina – sempre checar nível sérico de potássio antes:

- Insulina regular:
  - Bolo de 0,1 U/kg EV.
  - Em bomba de infusão 0,1 U/kg/h EV.
  - Outra opção: não realizar bolo de insulina e ligar a infusão endovenosa de insulina à velocidade de 0,14 U/kg/h.
- Realizar glicemia capilar a cada 1 hora:
  - A glicemia capilar deve cair 50 a 70 mg/dL/h.
  - Se cair < 50 mg/dL/h: dobrar a taxa de infusão de insulina endovenosa.
  - Se cair > 70 mg/dL/h: considerar reduzir a velocidade de infusão de insulina endovenosa pela metade.
- Reduzir a dose de insulina para 0,02 a 0,05 U/kg/h para manter a glicemia entre 150 e 200 mg/dL.

5. Potássio sérico:

- < 3,3 mEq/L:
  - Não administrar insulina até potássio > 3,3 mEq/L.
  - Administrar KCl 19,1% 20 a 30 mEq diluídos em 500 mL de soro fisiológico EV em 1 hora. Medir potássio após a infusão.
- 3,3 a 5 mEq/L:
  - Prescrever insulina.
  - Prescrever reposição de potássio: KCl 19,1% 20 a 30 mEq endovenoso em cada litro de soro infundido, para manter nível sérico entre 4 e 5 mEq/L.
- > 5 mEq/L: não prescrever potássio; medir a cada 2 h.
- Checar nível sérico de potássio a cada 2 a 4 h; manter entre 4 e 5 mEq/L.

6. Administração de bicarbonato:

- pH ≥ 6,9: não há necessidade de bicarbonato.
- pH < 6,9:

$NaHCO_3$ 8,4% 100 mL
Água destilada 400 mL } EV em 2 horas
KCl 19,1% 20 mEq

- Repetir a dosagem do pH e administração de bicarbonato a cada 2 h até que o pH esteja ≥ 7.

7. Quando glicemia chegar a 200 mg/dL (CAD) ou 300 mg/dL (EHH), modificar para NaCl 0,45% + soro glicosado 5%: 150 a 250 mL/h.

8. Transição da insulina endovenosa para subcutânea:

- Resolução da CAD – glicemia controlada (menor que 200 mg/dL) e 2 dos seguintes critérios:
  - pH arterial > 7,30.
  - Bicarbonato sérico ≥ 15 mEq/L.
  - Ânion *gap* ≤ 12 mEq/L.

OBS: ânion *gap* = sódio sérico – (cloro sérico + bicarbonato). Para esta equação, utilizar o sódio medido, e não o sódio corrigido.

- Resolução do EHH: glicemia controlada (menor que 200 mg/dL) com osmolalidade normal e retorno ao *status* mental basal.
- Insulina regular via subcutânea de acordo com a dose da infusão.
- Administrar a dose prévia de insulina utilizada ambulatorialmente ou a dose de insulina diária calculada: 0,5 a 0,8 U × peso (kg) ou a taxa recente de infusão de insulina (U/h) × 24 × 0,6.
- Continuar a infusão intravenosa por 1 a 2 h após ter iniciado um esquema com insulina via subcutânea.
- Insulina regular via subcutânea a cada 4 h de acordo com a necessidade.

Hipoglicemia

O diagnóstico de hipoglicemia (glicemia < 70 mg/dL) deve ser aventado em todo paciente diabético que fizer uso de insulinoterapia ou hipoglicemiante oral, podendo cursar com um espectro muito amplo de apresentação clínica, muitas vezes inespecífica (desde assintomáticos até irritabilidade, convulsões, déficit focal e coma). Condições primárias que cursam com hipoglicemia – como insulinoma – são mais raras.

O tratamento agudo da hipoglicemia baseia-se fundamentalmente no grau de consciência do paciente e na sua capacidade de alimentar-se para corrigi-la[8].

Sempre que possível, é importante identificar a hipoglicemia por meio de aferição da glicemia capilar.

1. Paciente consciente:

- Ingestão de alimentos contendo 15 g de carboidratos de absorção rápida (p. ex., um copo de suco de laranja, um copo de refrigerante não *diet*, um copo de água com 2 colheres de sopa de açúcar).
- Aferir a glicemia capilar após 15 min. Repetir a conduta até glicemia > 80 mg/dL.

2. Pacientes com rebaixamento do nível de consciência:

- Glicose 50% 25 a 50 mL EV.
- Uma medida de glicemia capilar deve ser repetida após 5 min.

- Se houver dificuldade de obtenção de acesso venoso ou se hipoglicemia grave fora do ambiente hospitalar: glucagon 1 mg intramuscular ou subcutâneo. Esta conduta pode ser repetida 2 vezes no mesmo episódio.
- Após a recuperação do nível de consciência, orientar o paciente a se alimentar.

3. Pacientes com hipoglicemia grave secundária ao uso de sulfonilureias: manter em observação por 16 a 72 horas (a depender da meia-vida da medicação).

Crise tireotóxica

O diagnóstico de crise tireotóxica deve ser considerado em pacientes com quadro clínico sugestivo – presença de taquicardia, elevação de temperatura, sudorese intensa, insuficiência cardíaca congestiva, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, alteração de nível de consciência – associado a uma condição em que um rápido aumento de hormônios tireoidianos possa ter ocorrido (cirurgia de tireoide, suspensão das drogas antitireoidianas, radioiodoterapia, palpação vigorosa da tireoide e uso de contrastes iodados) ou naqueles em situação de estresse agudo ou subagudo (cirurgia não tireoidiana, infecção, acidente vascular encefálico, embolia pulmonar, parto, cetoacidose diabética e trauma)[9,10].

O tratamento desta condição baseia-se em:

1. Inibição da formação de hormônio tireoidiano:
- Metimazol: 80 a 120 mg/dia, divididos em doses a cada 4 a 6 h VO ou via nasogástrica (opção: via retal).
- Propiltiuracil: 600 a 1.500 mg/dia, divididos em doses a cada 4 a 6 h VO ou via nasogástrica (opção: via retal) – para gestantes no 1º trimestre.

2. Inibição da liberação de hormônio tireoidiano:
- Realizar somente após o bloqueio da síntese hormonal com drogas antitireoidianas (aproximadamente após 1 hora da administração destas medicações).
- Lugol 8 gotas a cada 6 h VO ou via nasogástrica.
- Iodeto de potássio 5 gotas (0,25 mL ou 250 mg) a cada 6 horas VO ou via nasogástrica.
- Iodeto de sódio 0,5 a 1 g EV a cada 12 h.
- Carbonato de lítio 300 mg a cada 6 h VO (para pacientes com anafilaxia a iodo). É necessário o frequente monitoramento da litemia (objetivo: 0,8 a 1,2 mEq/L) pela estreita faixa terapêutica e possível toxicidade em doses mais elevadas.

3. Inibição da reabsorção dos hormônios tireoidianos: colestiramina 4 g VO a cada 6 h.

4. Inibição da conversão periférica de T4 em T3:
- Hidrocortisona 100 mg EV a cada 8 h; ou
- Dexametasona 2 mg EV a cada 6 horas ou 0,5 mg VO a cada 6 h.

5. Remoção física dos hormônios tireoidianos circulantes (reservadas para casos em que haja deterioração progressiva da crise tireotóxica apesar da terapia convencional):
- Plasmaférese.
- Plasmaperfusão com resina ou carvão.

6. Bloqueio adrenérgico:
- Propranolol:
  - VO: 60 a 80 mg a cada 4 a 6 h.
  - EV: dose inicial de 0,5 a 1 mg administrado em 1 minuto. Repetir a dose de 1 a 2 mg a cada 15 minutos até o bloqueio adrenérgico adequado. Realizar monitoração cardíaca contínua.
- Esmolol:
  - Dose de ataque de 250 a 500 mcg/kg EV, seguida de infusão contínua de 50 a 100 mcg/kg/min.
  - Medicação alternativa em caso de contraindicação ao betabloqueador: diltiazem 30 a 60 mg a cada 4 a 6 h.

7. Medidas de suporte:
- Tratamento da hipertermia:
  - Paracetamol 750 mg a cada 6 h.
  - Evitar ácido acetilsalicílico.
  - Técnicas de resfriamento: banhos com álcool, cobertores gelados, pacotes de gelo.
- Sedação se agitação psicomotora.
- Oxigenoterapia, se necessário.
- Identificação do fator precipitante – atenção para focos infecciosos e distúrbios hidroeletrolíticos.
- Monitorar níveis séricos de hormônios tireoidianos a cada 3 dias.

8. Correção da desidratação:
- Soro glicosado 5 a 10% com eletrólitos 2 a 5 L/dia EV.
- Cuidado com pacientes idosos ou com sinais de insuficiência cardíaca: monitoração.
- Suplementos vitamínicos, principalmente tiamina (100 mg/mL, 1 mL via intramuscular).

9. Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva: digoxina 0,25 mg/dia VO.

10. Tratar o fator precipitante.

Coma mixedematoso

A alteração do *status* mental, prejuízo da termorregulação e evento precipitante (infecção, trauma, sangramento) levantam a hipótese diagnóstica de coma mixedematoso. O coma mixedematoso representa a forma extrema de hipotireoidismo e é uma condição rara, mas que deve ser tratada imediatamente por ser potencialmente letal[10,11].

1. Reposição de hormônios tireoidianos:
- Não há consenso quanto ao melhor regime para reposição hormonal.
- A melhor via para reposição é a endovenosa, pela diminuição da absorção gastrointestinal de drogas que ocorre na doença. Entretanto, na maioria das vezes, só há disponibilidade de preparações orais.

■ Reposição de levotiroxina (T4):
a) Dose de ataque:
- 300 a 600 mcg EV; ou
- 500 mcg VO.
b) Dose de manutenção:
- 50 a 100 mcg/dia EV; ou
- 100 a 175 mcg VO.

■ Reposição de tri-iodotironina (T3):
a) Dose de ataque: 10 a 20 mcg EV.
b) Dose de manutenção: 10 mcg EV a cada 4 horas por 24 h, seguidos de 10 mcg a cada 6 ou 8 h por mais 24 a 48 h.

■ Reposição associada de levotiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3):
a) Dose de ataque:
- Levotiroxina 200 a 250 mcg EV.
- Tri-iodotironina 10 mcg EV.
b) dose de manutenção:
- Levotiroxina 100 mcg EV após 24 h, seguido por 50 mcg/dia EV ou VO.
- Tri-iodotironina 10 mcg EV a cada 8 a 12 h até que o paciente possa receber manutenção oral de levotiroxina.

2. Reposição de glicocorticoide:
■ Indicada pela possibilidade de coexistência de insuficiência suprarrenal primária ou secundária. Realizar esta reposição antes da reposição do hormônio tireoidiano.
■ Coletar níveis séricos de cortisol antes de iniciar a reposição.
■ Hidrocortisona 100 mg EV a cada 6 a 8 h. Conforme resposta clínica, reduzir a dose e suspender reposição progressivamente.

3. Ventilação mecânica:
■ Avaliação da função pulmonar deve atentar para o risco de hipoventilação, obstrução das vias aéreas secundária à macroglossia ou mixedema da laringe e pneumonia.
■ Não postergar o suporte ventilatório.
■ Geralmente necessário por 24 a 48 h.

4. Tratamento da hipotermia:
■ Uso de cobertores comuns e manutenção da temperatura ambiente;
■ Cuidado com o uso de cobertores elétricos ou outros métodos de aquecimento ativo, pelo risco de hipotensão por vasodilatação.

5. Tratamento da hipotensão:
- Reposição de volume com cautela pela hiponatremia.
- Uso de drogas vasoativas, se necessário.

6. Tratamento da hiponatremia:
■ Restrição de água livre;
■ Solução hipertônica, se necessário, para manter sódio acima de 120 mEq/L.

Insuficiência suprarrenal

A reposição de glico e/ou mineralocorticoide na insuficiência suprarrenal e a dose a ser prescrita devem ser baseadas na gravidade do quadro clínico, no diagnóstico prévio da insuficiência suprarrenal e na etiologia da insuficiência suprarrenal (primária ou secundária)[12].

Insuficiência suprarrenal aguda com hipotensão, náuseas, vômitos, torpor, desidratação, diarreia, dor abdominal

1. Coletar cortisol sérico e iniciar tratamento antes dos resultados dos exames.

2. Expansão com soro fisiológico 2 a 3 L EV rapidamente.

3. Reposição de glicocorticoide por via endovenosa:
■ Adultos:
- Dose de ataque: hidrocortisona 100 mg EV.
- Dose de manutenção: hidrocortisona 50 mg EV a cada 8 horas.
■ Crianças:
- Dose de ataque: hidrocortisona 50 mg/m² EV.
- Manutenção: hidrocortisona 25 mg/m² EV a cada 8 h.

4. Reduzir gradualmente a dose de glicocorticoide durante 3 dias e mudar para glicocorticoide oral conforme aceitação.

5. Na suspeita de insuficiência suprarrenal primária, após redução da dose de hidrocortisona para menos de 50 mg/dia, deve ser associada fludrocortisona VO, com dose inicial de 50 mcg/dia.

Pacientes em uso crônico de glicocorticoide

1. Em situações de estresse, como febre, quadro infeccioso, trauma:
■ Dobrar a dose do glicocorticoide VO.
■ Se houver vômitos, administrar glicocorticoides EV.
■ Não há necessidade de dobrar a dose de mineralocorticoide.

2. Em quadro de insuficiência suprarrenal aguda:
■ Expansão com soro fisiológico (como já descrito).
■ Reposição de glicocorticoide EV (como já descrito).
■ Após melhora, mudar para glicocorticoide VO com dose dobrada por 3 dias ou até resolução do quadro e, em seguida, retornar par a a dose habitual.

Crise adrenérgica no feocromocitoma

O tratamento anti-hipertensivo do feocromocitoma prévio à cirurgia baseia-se na decisão do caráter de ur-

gência. Havendo lesão aguda de órgão-alvo, a pressão arterial deve ser imediatamente reduzida e, para tanto, são utilizadas medicações endovenosas. Caso não seja caracterizada urgência/emergência hipertensiva, o tratamento anti-hipertensivo é semelhante ao tratamento da hipertensão arterial essencial, com a particularidade de que a introdução do betabloqueador só deve ser feita após o alfabloqueio, objetivando-se o controle de eventual taquicardia e/ou arritmia cardíaca[13].

Hipertensão sem lesão aguda de órgão-alvo

Pode-se optar por uma das seguintes medicações anti-hipertensivas.

1. Prazosina – bloqueador alfa-adrenérgico que causa vasodilatação e reduz a resistência periférica:
   - Dose de ataque: 1 mg VO. Se não houver queda de pressão arterial, pode-se repetir em 1 h.
   - Dose de manutenção: 3 a 20 mg/dia (divididos em 2 a 4 vezes).

2. Fenoxibenzamina – bloqueador alfa-adrenérgico:
   - Dose inicial: 10 mg, 3 vezes/dia; aumentar a cada 48 h.
   - Dose máxima: 80 mg, 3 vezes/dia.

3. Bloqueador de canais de cálcio: dose habitual.

4. Inibidor da enzima de conversão de angiotensina: dose habitual.

5. Betabloqueador é importante que seja introduzido após o alfabloqueio, para controle de taquicardia ou arritmia cardíaca.

Hipertensão sintomática impossibilitada de medicação por via oral ou hipertensão sintomática sem resposta a medidas iniciais ou emergência hipertensiva (presença de lesão aguda de órgão-alvo)

A monitoração invasiva de pressão arterial deve ser realizada. As opções de tratamento são:

1. Nitroprussiato de sódio (Nipride ®) – apresentado em frasco escuro ou protegido da luz, é um vasodilatador direto arterial e venoso:
   - Dose inicial: 0,3 mcg/kg/min EV.
   - Dose máxima ou de manutenção: 5 a 10 mcg/kg/min EV.
   - Diluição: 200 mcg/mL:
     - Nitroprussiato de sódio: 50 mg.
     - SG 5%: 248 mL.

2. Nitroglicerina (Tridil®): vasodilatador direto, principalmente venoso:
   - Dose inicial: 5 a 10 mcg/kg/min EV.
   - Dose máxima ou de manutenção: 100 a 200 mcg/kg/min EV.
   - Diluição: 200 mcg/mL:
     - Nitroglicerina: 50 mg.
     - SG5%: 240 mL.

Hipercalcemia

O tratamento da hipercalcemia, independentemente da causa, leva em consideração o nível sérico de hipercalcemia e a presença de sintomas decorrentes desta[14,15]:

1. Leve (cálcio total < 12 mg/dL) ou moderada sem sintomas (cálcio total 12,1 a 13,9 mg/dL):
   - Observação.
   - Hidratação VO (3 L/dia).

2. Moderada com sintomas (cálcio total 12,1 a 13,9 mg /dL) ou grave (cálcio total > 14 mg /dL ou cálcio iônico > 7 mg /dL):
   - Hidratação endovenosa:
     - Soro fisiológico 0,9% 200 a 400 mL/h.
     - Se houver risco de hipervolemia, furosemida 40 mg EV e reavaliar após 6 h.
     - Se houver queda do nível de cálcio, manter hidratação via oral.
   - Bisfosfonatos: se hipercalcemia grave sintomática ou se cálcio total > 14 mg/dL após a hidratação endovenosa (atentar à necessidade de correção de dose em casos de insuficiência renal):

     Pamidronato 90 mg
SF 500 mL } EV em 4 horas; ou

     Ácido zolendrônico 4 mg
SF 100 mL } EV em 15 minutos
   - Corticosteroide: nos casos de hipercalcemia por intoxicação por vitamina D, sarcoidose, tuberculose ou neoplasias hematológicas administrar prednisona 40 a 100 mg dose única ou fracionada OU hidrocortisona 200 a 300 mg/dia, por 3 a 5 dias.

OBS.: se possível, coletar PTH, cálcio e fósforo concomitante antes do início do tratamento.

Hipocalcemia

Hipocalcemia é uma possível complicação, em maior ou menor grau, após ressecção de adenoma de paratireoide, paratireoidectomia total, tireoidectomia total e parcial. Sendo assim, nestas condições pós-cirúrgicas, é importante avaliar o cálcio para evitar tal complicação. Por ser uma condição com risco de morte, este distúrbio metabólico deve ser sempre suspeitado, diagnosticado e o seu tratamento deve ser prontamente instalado[16,17].

Pós-operatório de resseção de adenoma de paratireoide

1. Na maioria dos casos, não há necessidade de infusão endovenosa contínua de cálcio, pois as paratireoides remanescentes tendem a normalizar sua função brevemente.

2. Coletar cálcio sérico total 6 e 12 h após o término da cirurgia.

3. No 1º PO, se cálcio sérico total normal e boa aceitação da dieta, introduzir $CaCO_3$ via oral (2 a 3 g/dia de cálcio elementar divididos nas refeições).

4. Coletar cálcio sérico total a cada 12 h até a alta.

5. Associar calcitriol 1 a 2 cápsulas/dia VO (0,25 a 0,50 mcg/dia) se alta antes do 4º PO.

6. No caso de introdução de calcitriol, agendar retorno ambulatorial em 1 semana, com nova dosagem de cálcio.

Pós-operatório de paratireoidectomia total

1. Manter infusão endovenosa de cálcio no pós-operatório imediato.

2. Gluconato de cálcio 10%:
10 ampolas
Soro fisiológico 1.000 mL } velocidade inicial = 25 mL/h

3. Coletar cálcio sérico total 6 e 12 h após o término da cirurgia.

4. No 1º PO, se cálcio total normal e boa aceitação da dieta, introduzir $CaCO_3$ via oral (2 a 3 g/dia de cálcio elementar) + calcitriol VO (1º dia – 8 cápsulas, 2º dia – 6 cápsulas, a partir do 3º dia – 4 cápsulas).

5. Manter coleta de cálcio sérico total a cada 6 h.

6. Se cálcio normal 6 h após a introdução das medicações via oral, iniciar redução progressiva da velocidade de infusão de cálcio endovenoso. Considerar suspensão total da infusão 24 a 36 h após a introdução das medicações via oral.

7. Manter os níveis de cálcio no limite inferior à normalidade.

Pós-operatório de tireoidectomia total

1. Dosar cálcio total a cada 12 h após a cirurgia.

2. Manter o paciente internado por 3 dias.

3. 1º PO: 1 g de cálcio na dieta.

4. 2º PO: se cálcio sérico total diminuir em relação ao anterior, aumentar aporte de cálcio via oral (2 a 3 g/dia de cálcio elementar).

5. 3º PO: se cálcio sérico total < 8 mg/dL ou sintomas de hipocalcemia, introduzir calcitriol 0,25 mcg/dia VO.

6. Critérios de alta hospitalar:
- Ausência de sintomas;
- Cálcio sérico total > 8 mg/dL.

7. Prescrição de alta: todos devem receber orientação para dieta com 1 g de cálcio/dia:
- Manter suplementação de cálcio que o paciente necessitou durante a internação.
- Se introduzido calcitriol, manter a dose até reavaliação precoce (de preferência em 1 semana) com nova dosagem de cálcio sérico.

Pós-operatório de tireoidectomia parcial

1. Fornecer 1 g de cálcio na dieta.

2. Dosar cálcio sérico total 12 horas após a cirurgia.

3. Critérios de alta:
- Cálcio total > 8 mg/dL.
- Todos devem receber orientação para dieta com 1 g de cálcio/dia.

4. Se queda de cálcio, seguir orientações do PO de tireoidectomia total.

Hipocalcemia grave

1. Se crise hipocalcêmica (tetania, convulsões, laringoespasmo): gluconato de cálcio 10% 10 a 20 mL diluídos em 100 mL de soro fisiológico em 10 minutos EV.

2. Se hipocalcemia grave (cálcio total < 7,5 mg/dL):
{ Gluconato de cálcio 10% - 10 ampolas.
25 a 50 mL/h.
Soro fisiológico – 1.000 mL.
- Suspender infusão endovenosa quando cálcio sérico total > 8,5 mg/dL.
- Carbonato de cálcio 1 g 2 vezes/dia VO.
- Calcitriol 4 cápsulas 3 vezes/dia VO (1º dia); 4 cápsulas 2 vezes/dia (2º dia); 4 cápsulas/dia (3º dia).

3. Se hipocalcemia moderada (cálcio total 7,5 a 8,5 mg/dL):
- Carbonato de cálcio 1 g 2 vezes/dia VO.
- Calcitriol 1 a 4 cápsulas 2 vezes/dia.

4. Quando calcemia normalizar: carbonato de cálcio 500 mg VO 2 vezes/dia.

5. Se sintomas leves (parestesias) e suspeita de hipocalcemia: introduzir calcitriol 2 cápsulas VO a cada 12 h e carbonato de cálcio 1 g 2 vezes/dia VO e aguardar dosagem de cálcio.

OBS. 1: coletar Ca, P, Mg e PTH antes do início do tratamento.

OBS. 2: a hipomagnesemia pode estar associada à hipocalcemia, e por isso é importante avaliar esse eletrólito nessa situação. Caso se confirme a hipomagnesemia, a reposição desse eletrólito pode ser realizada com o uso de sulfato de magnésio, disponível nas seguintes formulações:

- Sulfato de magnésio 10%: 10 mL (0,81 mEq/mL).
- Sulfato de magnésio 20%: 10 mL (1,62 mEq/mL).

Informações importantes:

- Calcitriol (Rocaltrol®): 1 cápsula = 0,25 mcg.
- Carbonato de Cálcio contém 40% de cálcio elementar.

Exemplos:

- $CaCO_3$ (1 cp = 250 mg) = 100 mg de cálcio elementar.
- 1 colher de café de CaCO3 = 500 mg de cálcio elementar.

A administração de reposição de cálcio VO deve ser feita com as refeições, com no máximo 1 g de cálcio elementar em cada refeição.

- 1 ampola de gluconato de cálcio 10% (10 mL) = 93 mg de cálcio elementar.
- 1 ampola de cloreto de cálcio 10% (5 mL) = 136 mg de cálcio elementar.

Hipopotassemia por hiperaldosteronismo

O tratamento da hipopotassemia secundária ao hiperaldosternismo não difere do tratamento da hipopotassemia de outras etiologias. É importante diminuir as condições que possam piorar a hipopotassemia, aumentar a oferta de potássio (tanto oral quanto endovenosa, conforme a gravidade da hipopotassemia) e optar por tratamento da hipertensão com diuréticos poupadores de potássio.

1. Restrição de sódio (< 100 mEq/dia).

2. Evitar uso de diuréticos espoliadores de potássio, como diuréticos de alça e tiazídicos.

3. Suplementação oral:
   - Dieta rica em potássio.
   - Xarope de KCl 6% 10 a 20 mL, após as refeições, 3 a 4 vezes/dia.
   - KCl drágea 500 mg – 1 a 2 comprimidos, após as refeições, 3 a 4 vezes/dia.

4. Se a hipopotassemia for grave e sintomática, a reposição vai depender da via de acesso disponível, em razão do risco de flebite:
   - Veia periférica:
     KCl 19,1% 15 mL
     Soro fisiológico 1.000 mL } EV em 4 a 8 horas
   - Veia central:
     KCl 19,1% 25 mL
     Soro fisiológico 1.000 mL } EV em 2 a 3 horas

5. Se o paciente for hipertenso: espironolactona – dose inicial de 12,5 a 50 mg 2 vezes/dia VO. Dose máxima de 200 mg/dia.

Referências bibliográficas

1. Nemergut EC, Dumont AS, Barry UT, Laws ER. Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery. Anesth Analg. 2005;101(4):1170-81.
2. Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, Juul KV. Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):3958-67.
3. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):2057-64.
4. Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, Agha A, Thompson CJ. Disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1423-33.
5. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007;356(20):2064-72.
6. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-43.
7. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabete melito. Diabetes Res Clin Prac. 2011;94(3):340-51.
8. Choudhary P, Amiel S. Hypoglycaemia: current management and controversies. Postgraduate Medical. 2011;87(1026):298-306.
9. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker A. Thyroid storm: an updated review. Int Care Med. 2015;30(3):131-40.
10. Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. Medical Clinics of NA. 2012;96(2):385-403.
11. Wartofsky L. Myxedema coma. Endo Metab Clinics N Am. 2006;35(4):687-viii.
12. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed suprarrenal insufficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(4):1059-67.
13. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):1915-42.
14. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. American Family Physician. 2003;67(9):1959-66.
15. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. J Am Soc Nephor. 2001;12 Suppl 17:S3-9.
16. Gillani SW, Rahmatillah DL, Sari YO, Baig MR, Syed Sulaiman SA. Monitoring of hypocalcaemia & hyperglycemia predictive consequences of thyroidectomy. Int Arch Med. 2014;7(1):13.
17. Sousa Ade A, Salles JM, Soares JM, Moraes GM, Carvalho JR, Savassi-Rocha PR. Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia. Rev Col Bras Cir. 2012;39(6):476-82.

34

Estudo por Imagem das Glândulas Adrenais

Hilton Muniz Leão Filho
Ronaldo Hueb Baroni

SUMÁRIO

Introdução

A investigação por imagem das glândulas adrenais tem três indicações fundamentais:

- Pacientes com endocrinopatias ligadas às adrenais.
- Pacientes com achados incidentais em exames por imagens com outras indicações ("incidentalomas").
- Pacientes portadores de neoplasias extra-adrenais com suspeita de metástases.

As técnicas seccionais são as mais indicadas atualmente, sendo a ultrassonografia, a tomografia e a ressonância magnética os exames mais empregados. A ultrassonografia apresenta menor acurácia diagnóstica, porém tem papel importante no rastreamento de lesões incidentais e na avaliação de neonatos e crianças. A tomografia computadorizada é o método mais utilizado pela disponibilidade, facilidade e robustez do exame, somadas à contínua melhora da resolução espacial em função dos avanços técnicos das últimas décadas (como os tomógrafos com múltiplas fileiras de detectores). A ressonância magnética apresenta algumas perspectivas vantajosas relacionadas à sua capacidade de aquisição direta de imagens multiplanares e à maior sensibilidade para a caracterização de tecidos, em particular de gordura, auxiliando na diferenciação entre lesões benignas e malignas, além de não utilizar radiação ionizante.

Ultrassonografia

A ultrassonografia detecta a glândula normal em 90 a 99% das vezes à direita e cerca de 70% das vezes à esquerda. A facilidade da janela acústica promovida pelo fígado justifica essa diferença. O aspecto é tipicamente hipoecogênico em relação ao ambiente gorduroso que a envolve. Em condições de abordagem mais adequadas, pode-se localizar uma camada hiperecogênica central representativa da camada medular.

Tomografia computadorizada

O aspecto habitual da glândula é facilmente distinguível em meio à gordura retroperitoneal. A abordagem é realizada com cortes seriados de cerca de 3 mm de espessura ou menos, algo facilmente obtido com tomógrafos modernos de múltiplos detectores. Meio de contraste iodado intravenoso pode ser utilizado para aumentar a capacidade de caracterização de lesões, seja pela identificação de componentes císticos ou pelo padrão de vascularização. Os tomógrafos atuais permitem a identificação de 100% das glândulas adrenais normais, possibilitando uma análise detalhada de sua morfologia através de imagens reformatadas em múltiplos planos (Figura 1) ou mesmo tridimensionais (Figura 2)[1]. A análise da anatomia vascular também pode ser feita na maioria dos casos, particularmente a venosa[2].

Lesões incidentais nas adrenais são achados frequentes, sendo identificadas em 1 a 32% nos estudos de autópsia, com uma média de 6% quando considerados os dados em conjunto de 25 estudos, compreendendo 87.065 casos[3-7]. Trabalhos recentes estimam uma prevalência de incidentalomas em cerca de 4,5% dos estudos tomográficos[8]. É importante destacar que essa prevalência varia muito com a idade, sendo estimada em cerca de 0,14%

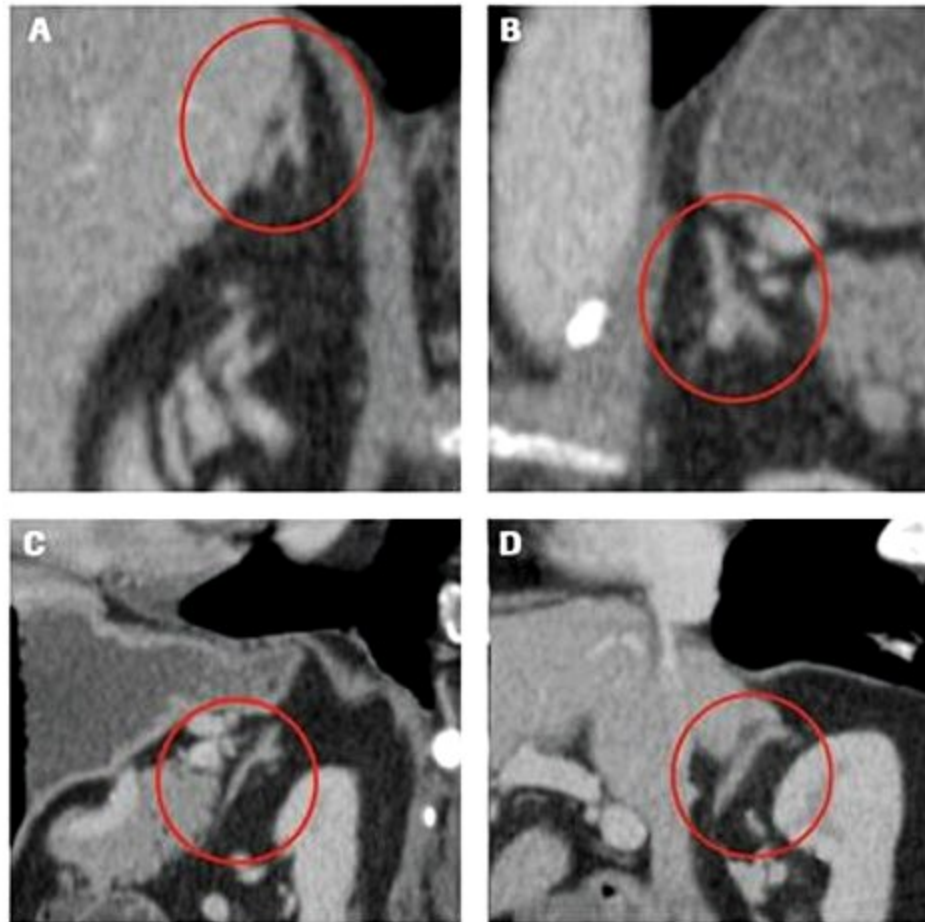



Figura 1. Imagens de alta resolução de adrenais normais no plano coronal (acima) e sagital (abaixo). Observar como a resolução espacial é excelente e pode-se avaliar glândulas de tamanho normal em qualquer plano (demarcadas por círculos vermelhos).

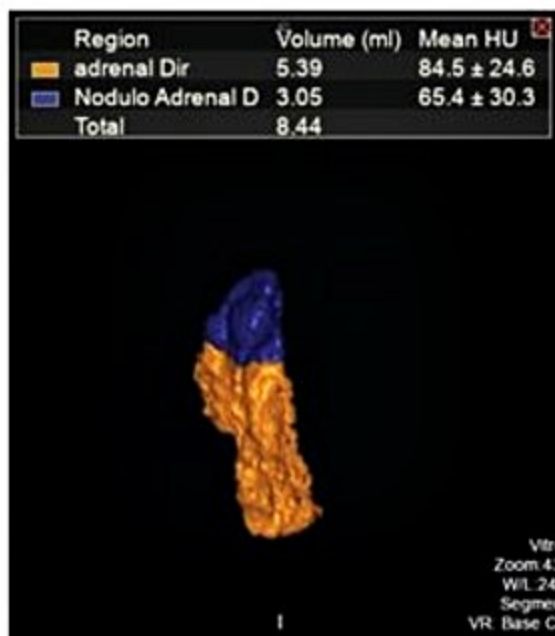



Figura 2. Com o avanço da tomografia computadorizada por múltiplos detectores pode-se segmentar as adrenais e obter o volume das glândulas, como demonstrado na reconstrução tridimensional acima, discriminando eventuais tumores para uma ressecção parcial.

em pacientes entre 20 e 29 anos e 7% em pacientes com mais de 70 anos[6].

A avaliação de uma lesão identificada pela tomografia computadorizada (TC) pode ser feita através da identificação de conteúdo adiposo (pela mensuração de densidade da lesão), ou pelo seu padrão de realce, aspectos que serão descritos no tópico relacionado à caracterização de adenomas. Deve-se ressaltar que o aspecto morfológico da lesão e seu tamanho também influenciam na caracterização, uma vez que lesões maiores (particularmente acima de 4 a 6 cm) são mais frequentemente malignas[9,10].

Ressonância magnética

Os exames de ressonância magnética (RM) também evoluíram desde o início de sua utilização na prática clínica, principalmente com o desenvolvimento de bobinas de superfície dedicadas à avaliação do abdome, que permitiram imagens com melhor resolução espacial e de contraste. Outra grande evolução do método foi o desenvolvimento de sequências *gradient-echo in-phase* e *out-of-phase*, que permitem a identificação de pequenas quantidades de lipídios entremeadas no tecido, aumentando a sensibilidade do método na caracterização de lesões benignas, particularmente de adenomas[11-14].

O uso de contraste na RM também pode ajudar na diferenciação de algumas lesões, porém sua utilidade é mais restrita que na tomografia, pois o padrão de realce dinâmico não foi totalmente validado para essa técnica. O contraste poderia auxiliar na melhor distinção entre lesões císticas ou sólidas, ou mesmo no estadiamento de uma lesão neoplásica primária.

A RM ainda possui outras técnicas mais modernas que podem ser utilizadas na caracterização de lesões da

adrenal, particularmente a difusão, que serão abordadas em outro tópico. Um exame convencional de RM para avaliação de adrenal geralmente dura cerca de 20 a 25 minutos, sendo bastante tolerado pela grande maioria dos pacientes, salvo aqueles com claustrofobia.

Incidentalomas

Incidentalomas são lesões observadas incidentalmente em pacientes assintomáticos ou que realizaram exames de imagem por outras suspeitas diagnósticas, geralmente sem sinais de disfunção endócrina. Conforme descrito anteriormente, são identificados em cerca de 6% das autópsias e até 4,5% dos estudos tomográficos de abdome[3,5,9]. Adenomas são as lesões mais comuns, encontrados entre 1,5 a 5,7% da população e representando cerca de 75% das lesões em um grande estudo de imagem[15]. Neste mesmo estudo foi demonstrado que uma lesão incidental na adrenal em pacientes assintomáticos e sem neoplasia conhecida tem uma chance muito grande de ser benigna, uma vez que em 1.049 lesões desse tipo identificadas por tomografia, nenhuma era maligna[15]. A possibilidade de a lesão ser funcionante é pequena, mas não desprezível[9], sendo a forma subclínica encontrada em 5,3% de um grupo de pacientes[6]. A possibilidade de feocromocitomas em lesões incidentais também não é desprezível, compreendendo cerca de 1,5 a 23% das lesões[6,9,16]. Desse modo, sugere-se avaliar o perfil laboratorial do paciente em qualquer lesão identificada na adrenal, independentemente de seu aspecto de imagem, com teste de supressão de dexametasona, mensuração de metanefrinas e catecolaminas urinárias (de 24 horas) e, caso hipertensão esteja presente, concentração plasmática de aldosterona e atividade de renina[5] (Figura 3). Deve-se destacar que essa última abordagem é considerada de alto custo por alguns autores e, na prática, poucas vezes realizada[17]. Também podem ser encontradas outras lesões incidentais mais raras, como cistos, hematomas, lesões granulomatosas, mielolipoma e, raramente, metástases ou carcinoma primário de adrenal.

Um dos principais dilemas relacionados à identificação de lesões na adrenal consiste na distinção entre lesões benignas *versus* metástases em pacientes com neoplasia conhecida. Os exames de imagem podem auxiliar nessa distinção, fornecendo informações sobre morfologia, constituição tecidual, padrão de vascularização e metabolismo.

Morfologia

O aspecto morfológico é um dos principais a ser avaliado. Em geral, lesões grandes, irregulares e com realce heterogêneo não podem ser classificadas como benignas apenas pelo estudo de imagem, uma vez que possuem uma chance maior de malignidade. O tamanho da lesão tem uma importância particular, uma vez que quanto maior o seu diâmetro, maior a possibilidade de malignidade (seja a lesão primária ou secundária)[3,9,17].

Avaliação tecidual por tomografia computadorizada

No caso de nódulos pequenos e homogêneos, a distinção supracitada fica limitada caso seja utilizado apenas o aspecto morfológico (Figura 4). Uma das alternativas disponíveis é a caracterização do conteúdo lipídico da lesão. Essa caracterização pode ser feita pela densidade da lesão na tomografia, mensurada em unidades Hounsfield (UH). A gordura pura possui uma atenuação tomográfica baixa, quantificada entre –190 e –30 UH[18], sendo que quanto maior a concentração lipídica de um tecido, menor sua densidade. Os adenomas geralmente possuem gordura, em contraste com a maioria das lesões malignas. Logo, pode-se esperar que quanto menor sua densidade, maior a chance de benignidade. Um artigo clássico na literatura radiológica fez uma análise combinada de 11 estudos e determinou que 10 UH de densidade seria um nível de corte com especificidade adequada para a pratica clínica (em torno de 98%)[19]. Esse mesmo artigo e outros demonstraram que atenuações menores ainda, particularmente inferiores a 0 UH, teriam uma especificidade para benignidade de 100%[20]. Essa densidade pode ser mensurada facilmente em qualquer aparelho de tomografia (Figura 5), sendo que sua variação entre máquinas distintas é pequena[21]. Apesar da alta especificidade, a sensibilidade dessa caracterização é em torno de 70%, visto que lesões benignas (mesmo adenomas com pouca gordura) podem exibir densidade mais alta.

Para aumentar a sensibilidade sem reduzir a especificidade, alguns autores propõem o uso de técnicas mais avançadas, como o histograma por tomografia. Essa técnica permite a identificação mais detalhada de cada pixel de uma região de interesse na lesão, identificando aqueles que tenham, por exemplo, densidade inferior a 0 UH (Figura 6). Os resultados com esta técnica têm sido variados, com alguns pesquisadores obtendo sensibilidades superiores ao método convencional[22,23] quando utilizado o corte de 10% de *pixels* com densidade negativa, enquanto outros não observaram vantagens. É importante destacar que quando utilizados níveis mais amplos no corte, como 5% ou 1% de *pixels* negativos como corte, existe um aumento da sensibilidade, porém com redução da especificidade (algumas lesões malignas podem apresentar poucos *pixels* com atenuação negativa), o que não é recomendável[24]. O uso de técnicas ainda mais avançadas em tomografia, como a dupla energia, que permite diferenciar melhor os tecidos através do uso de energias diferentes dos feixes de raios X, não demonstrou alteração significativa nos índices de sensibilidade, apesar de conseguir diferenciar melhor algumas lesões em um estudo[25] (Figura 7).

Avaliação tecidual por ressonância magnética

A caracterização de gordura também pode ser feita pela ressonância magnética. A técnica mais utilizada na prática utiliza sequências *gradient echo* T1 com dois tem-

História e exame físico
- Teste de supressão de dexametasona (1 mg)
- Dosar metanefrina e catecolaminas fracionadas em urina de 24 h
- Se hipertensão – concentração sérica de aldosterona e atividade de renina

Resultados positivos

Resultados negativos

Teste confirmatório

Ausência de secreção autônoma de cortisol, aldosterona ou catecolaminas

Padrão de imagem

Confirmação de secreção autônoma de cortisol, aldosterona ou catecolaminas

Aparência Benigna

Densidade < 10 U.H.
Washout > 50% em 10 min

Aparência suspeita

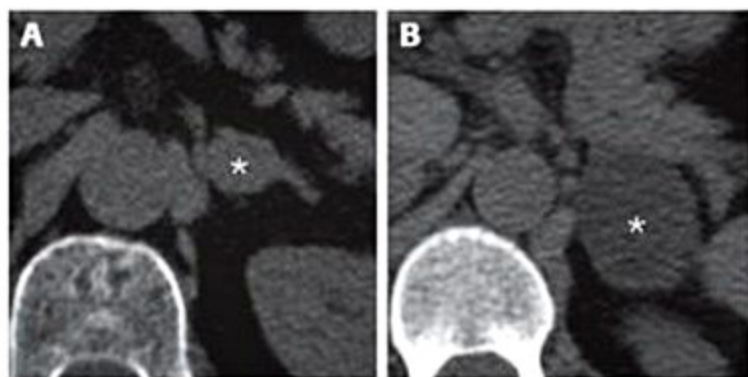
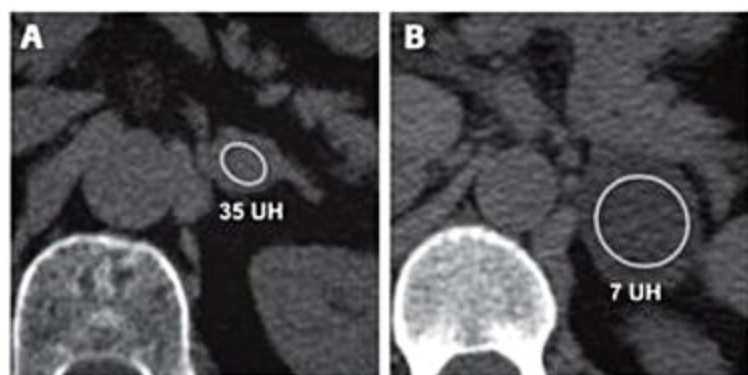
Densidade < 10 UH
Washout > 50% em 10 min

Considerar:
Cirurgia

Crescimento > 1 cm
Secreção hormonal autônoma

Considerar:
- Repetir imagem em 6, 12 e 24 meses
- Repetir dosagem hormonal anualmente até 4 anos
- Cirurgia se > 4 cm

Consdiderar:
- Biópsia, se meta ou infecção
- Cirurgia
- Seguimento em curto tempo (repetir imagem em 3 meses)

Figura 3. Algoritmo de investigação de incidentalomas adrenais.
Fonte: adaptado de Young[9].

■ **Figura 4.** Exemplo da dificuldade na caracterização de lesões na adrenal, com base apenas no tamanho e morfologia. Observar que ambas as lesões apresentam padrão morfológico sem sinais de agressividade, sendo difícil a distinção entre benignidade e malignidade (lesões demarcadas com *). A lesão menor (A) é uma metástase inicial de câncer de pulmão e a maior (B) um provável adenoma confirmado pela estabilidade de 4 anos.

■ **Figura 5.** Mesmo exemplo da Figura 4 demonstrando como a avaliação da densidade pode auxiliar na distinção entre lesões benignas e malignas. A densidade da menor lesão (A) foi bem superior a 10 UH (35 UH), sendo indeterminada por este critério (posteriormente foi confirmado tratar-se de metástase). A lesão maior (B) exibe densidade menor que 10 UH (7 UH), inferindo benignidade.

■ **Figura 7.** Avaliação de adenoma pela técnica de Dupla Energia por Tomografia. Observar que a lesão exibe densidades diferentes nas energias de 80 kV (A) e 140 kV (B), mensurada em -11 UH na primeira e 4 UH na última. A redução de densidade na menor energia é característica de tecidos com gordura, possibilitando a caracterização da lesão como provável adenoma.

pos de eco distintos, em que os prótons de hidrogênio ligados a água e gordura possuem a mesma orientação (*in-phase*) e orientação opostas (*out-phase*), permitindo identificar de forma visual lesões que contêm gordura misturada nos tecidos, uma vez que elas perdem sinal e ficam mais "escuras" na sequência *out-phase*, podendo inclusive quantificar este porcentual de lipídios. A identificação de gordura por essa técnica em uma lesão possui alta especificidade para caracterizá-la como um adenoma da cortical da adrenal, de forma semelhante à tomografia. Como dito anteriormente, como alguns adenomas são pobres em gordura, eles não podem ser caracterizados como tal pela densidade da tomografia (cerca de 30%). Alguns trabalhos têm mostrado maior sensibilidade da RM em relação à TC (considerando que lesões com mais de 16,5 a 20% de queda de sinal na RM seja caracterizadas como adenoma)[26,27], sem prejuízo da especificidade. Destaca-se, no entanto, que quanto mais densa for a lesão na tomografia, maior a chance de ela também não apresentar lipídios pela ressonância. A maior sensibilidade da RM foi demonstrada inclusive em trabalhos que a

■ **Figura 6.** Avaliação de adenoma pela técnica de histograma de pixel. Observar que, pela medida simples da densidade, o resultado foi superior a 10 UH (15 UH), o que impossibilita a classificação da lesão como adenoma. Utilizando a técnica do histograma, percebemos que existe grande porcentagem de pixels inferiores a 0 UH (cerca de 23% – demarcado por círculo), possibilitando a caracterização da lesão como adenoma (confirmado pelo seguimento em 2 anos).

comparavam com o histograma pela TC[24], mostrando que é uma técnica muito sensível e pode ser utilizada como segunda opção para caracterizar uma lesão de adrenal após uma tomografia não diagnóstica (Figura 8).

Algumas lesões metastáticas da adrenal também podem conter tecido gorduroso na sua constituição. Dois exemplos clássicos dessa característica são as metástases de tumores de células claras do rim e de carcinomas hepatocelulares, ambas neoplasias que contêm depósitos de gordura na constituição[28,29] (Figura 9). Deve-se ressaltar que na maioria dos casos as metástases desses tumores na adrenal apresentam outras características de agressividade que podem ajudar em alguns casos, como maiores dimensões, componentes de necrose e realce heterogêneo pelo contraste[30].

O próprio carcinoma primário de adrenal, originado da cortical dessa glândula, também pode conter depósitos de gordura, o que limitaria a avaliação de uma lesão acidental na adrenal com essa característica, particularmente se o depósito for heterogêneo[31-33]. Outra lesão que pode demonstrar depósito de gordura, ainda que de forma excepcionalmente rara, é o feocromocitoma, existindo alguns relatos esparsos dessa manifestação[34]. Existe ainda a possibilidade de uma metástase ou outro tumor primário se desenvolver na adrenal, adjacente a um adenoma preexistente, o que é chamado lesão de coalisão, devendo ser suspeitado quando o padrão de depósito gorduroso é heterogêneo[35-37].

Figura 8. Melhor caracterização de gordura em um adenoma de adrenal pela RM. A figura A demonstra uma lesão homogênea na adrenal com atenuação de 26 UH, sendo indeterminada por este método. Mesmo a análise de pixels em B demonstra número insuficientes de pixels menores que 0 UH (apenas 3,9%), impossibilitando a caracterização da lesão por este método. Observar que as imagens de RM nas técnicas de in-phase (C) e out-phase (D) possibilita facilmente a identificação de gordura na lesão pela queda do sinal em D.

Figura 9. Metástase de carcinoma de células claras do rim esquerdo para a adrenal direita. Observar em A e B uma lesão irregular e heterogênea em T2, com áreas císticas de permeio (círculo em B). Destaca-se também ausência cirúrgica do rim esquerdo (estrela em A). A lesão exibe queda heterogênea de sinal na sequência *out-phase* (C), em relação à *in-phase* (D), não devendo ser confundida com um adenoma.

A técnica de difusão é outro método de caracterização tecidual das lesões. Esse método avalia o movimento livre de moléculas de água nos tecidos, sendo muito útil em imagem de oncologia, para identificação de lesões metastáticas. Sua utilidade na caracterização de lesões de adrenal é, no entanto, muito limitada, não melhorando a acurácia na diferenciação entre adenomas e outras lesões em relação às técnicas convencionais[32-36], podendo apenas auxiliar em um subgrupo muito limitado de lesões.

O Quadro 1 resume o papel da TC e da RM na avaliação tecidual de lesões adrenais incidentais.

Padrão de vascularização

Existe um padrão distinto de vascularização entre os adenomas e a maioria das metástases na adrenal. Ainda que ambos realcem pelo contraste, os adenomas exibem um padrão de fluxo rápido, com realce na fase venosa e clareamento mais evidente na fase tardia, enquanto a maioria das metástases demonstra clareamento menos intenso. O intervalo de tempo mais utilizado na prática é o de 15 minu-

Quadro 1 Técnicas de diferenciação tecidual em lesões de adrenal por imagem

Avaliação tecidual	Adenoma	Não adenomas	Observações
TC	Densidade ≤ 10 UH	Densidade > 10 UH	▪ O histograma por TC pode aumentar a sensibilidade do método ▪ A RM geralmente possui sensibilidade superior à da TC ▪ Algumas lesões metastáticas podem conter gordura, como o tumor de células claras renais e o hepatocarcinoma ▪ Os feocromocitomas muito raramente podem se apresentar com gordura
RM	▪ Queda visual do sinal na sequência out-phase ▪ Queda ≥ a 16,5% na sequência out-phase	Sem queda de sinal identificável	

tos após a injeção do contraste, sendo que mesmo que alguns autores chegassem a propor tempos menores, mudaram suas indicações em trabalhos com maior número de pacientes[20,38]. O cálculo desse padrão de realce pode ser feito medindo a densidade da adrenal nas fases sem contraste, venosa e tardia, da seguinte maneira pela Equação1:

$$Eq1 = \left(\frac{P - T}{P - Pc}\right)*100$$

Onde P é a densidade da lesão na fase venosa (portal), T é a densidade na fase tardia e Pc, na fase pré-contraste. Valores superiores a 60% de *washout* geralmente falam a favor de adenomas. Caso a fase pré-contraste não esteja disponível (optada por não ser adquirida no protocolo), pode-se estimar o *washout* relativo da seguinte maneira pela Equação 2:

$$Eq2 = \left(\frac{P - T}{P}\right)*100$$

Valores acima de 40% de *washout* relativo falam a favor de adenomas[39-41].

O benefício de tal técnica consiste em aumentar a sensibilidade em caracterizar adenomas, mesmo aqueles que não possuem gordura identificável pela densidade. Os valores de sensibilidade e especificidade dessa técnica mostram-se geralmente superiores a 95% na maioria dos trabalhos[40-42] (Figura 10).

A RM também pode ser feita após o uso de contraste intravenoso e, em teoria, poderia também diferenciar adenomas de não adenomas pelo padrão de realce, tal qual a TC. No entanto, esta técnica de RM não é habitualmente utilizada na prática clínica, sendo reservada para o método apenas a quantificação de gordura.

Apesar de a técnica ser amplamente divulgado e possuir alta acurácia na diferenciação entre adenomas e metástases, deve-se ter em mente que existem certas limitações no método. A primeira é com a técnica, que deve ser precisa, com o tempo e velocidade de injeção adequadas, uma vez que a alteração desses fatores pode levar a erros de caracterização das lesões. O segundo é que algumas lesões podem simular o aspecto de realce dos adenomas, com *washout* semelhante, como é caso de metástases hipervasculares, em particular as derivadas de tumores renais de células claras e hepatocarcinomas, destacando-se que essas mesmas lesões podem conter gordura no interior, conforme discutido anteriormente (Figura 11). Outra lesão que pode simular o padrão de realce rápido dos adenomas é o feocromocitoma, limitando assim a distinção entre as mesmas, particularmente na caracterização de lesões incidentais[43,44] (Figura 12).

Figura 10. Avaliação do realce dinâmico das lesões de adrenal. Em A vemos as fases pré-contraste, venosa e tardia (de 15 minutos) de uma pequena lesão de adrenal indeterminada na fase pré-contraste (densidade de 21 UH), obtendo-se valores de washout absoluto e relativo de 84% e 63,5%, respectivamente, sendo compatível com adenoma. A lesão em B também não poderia ser caracterizada como adenoma de maneira confiável apenas pela fase pré-contraste (12 UH), e a avaliação dinâmica conseguiu determinar que se tratava de adenoma pobre em gordura com valores de washout absoluto e relativo de 65% e 53%, respectivamente.

Figura 11. Metástases de hepatocarcinoma para ambas as adrenais, destacando-se a lesão mais volumosa à direita. Observar o padrão de realce da lesão em A, B e C (respectivamente fases pré-contraste, venosa e tardia). A imagem colorida de perfusão (D) demonstra regiões circulares dentro da lesão (1 e 2 em verde) e no fígado (3 em roxo). Observar que na curva de realce, as áreas dentro da lesão têm realce precoce e *washout*, de forma semelhante aos adenomas.

Quadro 2 Técnicas de perfusão em lesões de adrenal por imagem

Padrão vascular	Adenoma	Não adenomas	Observações
TC	▪ *Washout* absoluto ≥ 60% ▪ *Washout* relativo ≥ 40%	Sem *washout* significativo	▪ A técnica tem de ser precisa, utilizando-se os tempos e os valores de *washout* bem estabelecidos ▪ Algumas lesões metastáticas podem ter washout positivo, como o carcinoma de células claras renais e o hepatocarcinoma ▪ O feocromocitoma é uma lesão muito vascularizada, com *washout* positivo em um número substancial de casos
RM	Nenhum método amplamente validado para avaliar o padrão vascular	Nenhum método amplamente validado para avaliar o padrão vascular	

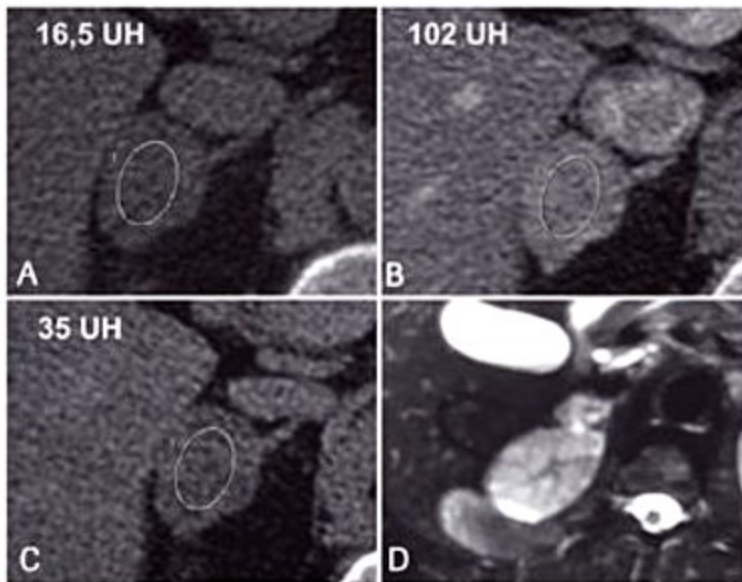



Figura 12. Feocromocitoma confirmado com washout positivo. Observar o padrão de realce da lesão em A, B e C (respectivamente fases pré-contraste, venosa e tardia), obtendo-se valores de *washout* absoluto e relativo de 78% e 65%, respectivamente, simulando um adenoma. Um aspecto que ajuda na diferenciação é o grau de realce na fase venosa (acima de 100 UH) e o alto sinal na sequência de RM ponderada em T2 (D).

O Quadro 2 resume o papel da TC e da RM na avaliação dos padrões de vascularização das lesões adrenais incidentais.

Metabolismo

O recente advento da tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) possibilitou a associação entre a análise morfológica e anatômica da TC e a avaliação metabólica pela avidez da lesão ao radiofármaco ^{18}F-FDG, obtido pelas imagens do PET. Essa avaliação tem demonstrado uma elevada acurácia na caracterização das lesões na maioria dos trabalhos, alcançando em um deles valores de até 99% quando são associadas a alta especificidade e valor preditivo positivo da densitometria por TC com a alta sensibilidade e valor preditivo negativo do PET[45] (Figura 13). Outro trabalho interessante associou o estudo de PET-TC com o uso de tomografia com contraste dinâmica, obtendo valores de acurácia de 100%[46]. Deve-se destacar que a avaliação da lesão pelo PET pode ser feita de forma quantitativa, pelo número de SUV_{MAX} ou mesmo de forma qualitativa, pela avaliação visual e/ou comparação com os tecidos saudáveis adjacentes.

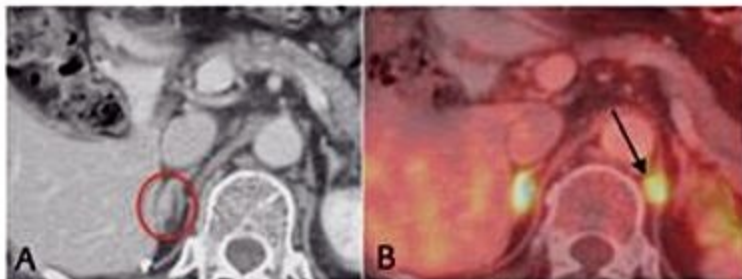



Figura 13. Utilidade do PET-CT para caracterização de lesões adrenais. Paciente portadora de neoplasia de mama, com pequeno nódulo na adrenal direita (círculo em A), de contornos regulares e densidade homogênea de 26 UH, sendo indeterminado ao método. A lesão apresenta intensa avidez pelo radiofármaco, conforme observado na imagem de fusão da TC com o PET (B), sendo altamente suspeita de metástase. Observa-se ainda linfonodo suspeito na região retrocrural esquerda, também com intensa avidez pelo radiofármaco, indeterminado na imagem de TC.

Sumário

As técnicas apresentadas demonstram todo o arsenal de imagem disponível para se identificar uma lesão incidental da glândula adrenal, seja pela caracterização de gordura, padrão de realce ou metabolismo, além de características mais objetivas, como as dimensões e o tamanho. Deve-se ter em mente que a grande maioria das lesões descobertas de forma acidental na adrenal em pacientes não portadores de neoplasia conhecida é benigna. Um estudo interessante avaliou retrospectivamente 1.049 lesões de adrenal identificadas acidentalmente em pacientes de baixo risco e verificou que nenhuma delas era maligna[15]. Por sua vez, em uma série de 3.144 lesões operadas de adrenal nos Estados Unidos houve uma taxa de mortalidade estimada em 0,5% dos pacientes[47], número bem superior à possibilidade de malignidade de uma lesão acidental. Para auxiliar na melhor conduta nesses pacientes, existem vários algoritmos disponíveis na literatura, que usam basicamente os critérios descritos anteiormente, lembrando que a maioria deles só se aplica a lesões de até 4 a 6 cm, uma vez que lesões maiores exibem chance expressiva de malignidade[10]. Deve-se ainda ter em mente que vários autores recomendam uma avaliação laboratorial criteriosa para excluir lesão funcionante em qualquer lesão identificada acidentalmente na adrenal, conforme mencionado[5,48], pelo aspecto incaracterístico delas na imagem.

Recentemente o Colégio Americano de Radiologia publicou uma série de artigos sobre lesões descobertas de forma acidental, na qual as lesões da adrenal foram incluídas, sendo que um algoritmo específico foi criado para elas[18] (Figura 14). Nesse algoritmo, lesões com aspectos de benignidade podem geralmente ser seguidas ou mesmo ignoradas (nos casos de mielolipomas ou lesões calcificadas). Caso a lesão tenha mais de 4,0 cm é sugerida ressecção, PET-CT ou biópsia. Lesões de dimensões intermediárias devem ser avaliadas quanto a presença de aumento volumétrico em exames anteriores e caso estes não estejam disponíveis, é necessário o seguimento em 12 meses se a lesão exibir características de benignidade.

Lesões funcionantes

Nesta seção serão abordadas as principais lesões funcionantes da adrenal, em particular os feocromocitomas, adenomas funcionantes e carcinomas primários de adrenal, sendo que cada uma dessas lesões será analisada separadamente. No entanto, como visto anteriormente, no algoritmo de avaliação do incidentaloma, vários autores sugerem que se avalie laboratorialmente todos os pacientes com lesões de adrenal, para se excluir essa possibilidade[5].

Lesão adrenal > 1 cm (TC ou RM)

- Características de imagens típicas
  - Mielolipoma, Ca++ Benigno – não seguir
  - UH < 10 / ↓ sinal *in/out* adenoma[1]
- Características de imagens inespecíficas
  - > 4 cm
    - Sem histórico de câncer: considerar ressecção[2]
    - História de câncer: considerar PET ou biópsia[2]
  - 1-4 cm
    - Imagem prévia
      - Estável > 1 ano → Benigno
      - Lesão crescendo → Suspeita para malignidade: considerar ressecção/biópsia[2]
    - SEM história de câncer Sem imagem prévia
      - Achados benignos[3]: presumir benignidade, seguir em 12 meses – TC ou RM
      - Achados de imagem suspeitos[4] → TC sem contraste ou RM
    - História de câncer sem imagem prévia
      - Considerar PET ou abaixo → TC sem contraste ou RM

TC sem contraste ou RM

- UH < 10 –↓ sinal *in/out* = adenoma[1]
- UH < 10 – sem ↓ sinal *in/out* = adenoma → TC com protocolo de *washout*
  - Sem realce (< 10 UH) Cisto ou hemorragia → Benigno – sem seguimento
  - PWA/PWR > 60/40% → Adenoma[1]
  - PWA/PWR < 60/40% → Biópsia se adequado[2] ou RM *in/out* se não realizada

Legenda:
[1] Se o paciente exibir sinais ou sintomas de hiperfunção adrenal – considerar avaliação bioquímica
[2] Considerar testes bioquímicos para excluir feocromocitoma
[3] Sugestivo de Benignidade = homogêneo, baixa densidade, margens regulares
[4] Aspectos suspeitos = heterogeneidade, necrose, margens irregulares
PWA – Porecentagem de *washout* absoluto
RWA – Porecentagem de *washout* relativo
in/out - Imagem de desvio químico
UH – Densidade Hounsfield
↓ – Redução do sinal

Figura 14. Algoritmo do Colégio Americano de Radiologia para avaliação das lesões de adrenal.
Fonte: adaptado de 17. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al.

Feocromocitoma

Feocromocitomas são considerados tumores endócrinos derivados de células da crista neural originados na medula da adrenal, sendo considerados paragangliomas intra-adrenais, conforme a definição da Organização Mundial de Saúde em 2004[49,50]. Paragangliomas extra-adrenais existem por toda a distribuição do sistema nervoso simpático e mesmo ao longo dos ramos supradiafragmáticos do vago e glossofaríngeo parassimpático, podendo ocorrer desde o cérebro até a bexiga urinária.

Esses tumores são raros, sendo encontrados em até 0,13% dos estudos de autópsia, principalmente da quarta até a sexta década de vida, sem predileção por sexo. Sua incidência entre as lesões de adrenal incidentais é de aproximadamente 0,3 a 5%[4,15], sendo identificada em até 0,1 a 0,9% dos pacientes hipertensos, destacando-se que algumas dessas lesões são clinicamente silenciosas. O número de feocromocitomas que não apresenta achados clínicos varia de 10% até mais de 50%, dependendo da referência[5]. Sabe-se que até 50% são encontrados em autópsias[51] e que mesmo quando assintomáticos, ainda podem ser letais[16]. Esses tumores são habitualmente conhecidos pela regra dos "10%", a começar pela localização, com 10% extra-adrenais, 10% bilaterais, 10% assintomáticos, 10% pediátricos, 10% malignos e 10% hereditários[52,53]. Vale mencionar que alguns artigos afirmam que essa "regra" não se aplica mais a vários aspectos[54].

As lesões clinicamente ativas geralmente produzem sintomas relacionados à liberação de catecolaminas, sendo os sinais clássicos a hipertensão associada à tríade de palpitação/taquicardia, cefaleia e sudorese, sendo que cerca de 90% dos pacientes apresentam um ou mais sintomas dessa tríade. Alguns sintomas menos comumente observados são ansiedade, tremores, dores toracoabdominais, fraqueza geral, perda de peso, constipação, hipotensão ortostática e colelitíase. Ainda que raramente, outros hormônios podem ser expressos pelos feocromocitomas, como a calcitonina, o ACTH, hormônios paratireoidianos e somatostatina[53].

A imagem convencional de TC e RM é excelente para localizar lesões em um paciente com alterações clínicas ou bioquímicas suspeitas para a presença de um feocromocitoma. Existem vários aspectos característicos dessas lesões pela imagem, particularmente relacionados a sua vascularização e características de sinal na RM. Essas lesões geralmente têm um tamanho considerável quando diagnosticadas clinicamente, porém esse aspecto não pode ser generalizado, uma vez que um número significativo de lesões é identificado de forma acidental e suas dimensões são muito variáveis. O aspecto habitual desse tipo de tumor é de uma massa sólida e vascularizada, com realce precoce pelo contraste (habitualmente mais evidente na fase arterial do exame) que pode eventualmente conter calcificações, áreas de liquefação ou mesmo necrose. A enorme maioria das lesões não apresenta gordura em sua constituição, porém existem alguns relatos esparsos de lesões com densidade inferior a 10 UH na tomografia e presença de pequenos conteúdo lipídico na RM[54], assim como descrição de gordura em algumas das lesões na patologia, levando a caracterizações errôneas em adenomas[55,56].

O sinal em T2 é outro aspecto abordado nessas lesões, uma vez que a maioria delas exibe sinal elevado nessa ponderação, habitualmente não identificado na maioria dos adenomas. Deve-se ressaltar, no entanto, que esse aspecto não é totalmente específico dessa lesão, uma vez que algumas delas podem apresentar sinal mais baixo, e outras lesões como metástases e mesmo adenomas podem ter sinal mais elevado em T2. Em um trabalho sobre o assunto, cerca de 35% dos feocromocitomas exibiam sinal menos intenso em T2 e seis outras lesões apresentavam sinal elevado (três adenomas, dois carcinomas e uma metástase), produzindo uma sensibilidade de 64,7% e uma especificidade de 88%[57]. Outro aspecto característico dessas lesões é seu padrão de vascularização, considerado intenso e precoce, observado mesmo na fase arterial de exames dinâmicos. Esse tipo de realce, apesar de ser encontrado na maioria dos feocromocitomas, determina sobreposição com o critério de *washout*/clareamento dos adenomas descrito anteriormente, limitando sua utilidade na diferenciação dessas duas lesões[1,44,58] (Figura 15).

Existem algumas características de realce mais comumente encontradas em feocromocitomas, exploradas em um trabalho que demonstrou que tais lesões apresentam impregnação maior na fase arterial que na venosa e exibem índices de atenuação mais elevados que adenomas na fase arterial e venosa[59]. Existem ainda outras apresentações mais atípicas, em particular a possibilidade de degeneração cística, muitas vezes intensa, determinando dificuldade em seu diagnóstico. Essa apresentação foi identificada em até 19% dos feocromocitomas em um estudo[60], em que se mostraram menos sintomáticos que lesões sólidas, com maior tendência de serem diagnosticados de forma errada (Figura 16). Outro trabalho mostrou que algumas das lesões caracterizadas como císticas pelos métodos de imagem podem ter uma degeneração mixoide, exibindo um realce mais tardio, o que enfatiza o grande espectro de sua apresentação[61].

Fica claro que apesar de os métodos de imagem convencionais (TC e RM) exibirem uma excelente acurácia na identificação de um feocromocitoma em paciente com

Figura 15. Feocromocitoma exibindo padrão de realce/*washout* semelhante ao de adenomas. Observa-se uma pequena lesão nodular vascularizada no vértice da adrenal esquerda, onde foi mensurado o ROI nas fases pré-contraste (A), venosa (B) e tardia (C). O *washout* calculado da lesão foi de 74% (absoluto) e 43% (relativo), sugerindo a possibilidade de um adenoma pobre em gordura (densidade de 33 UH na fase pré-contraste). Porém, a lesão foi confirmada como feocromocitoma posteriormente.

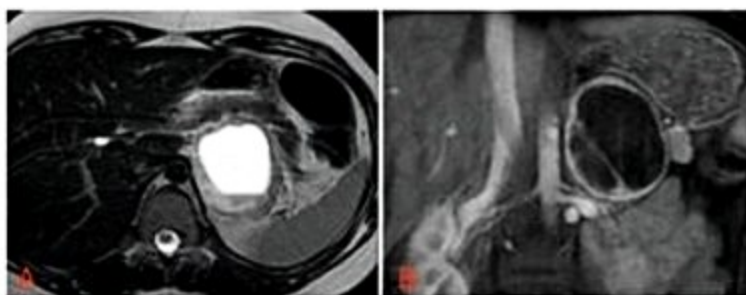



Figura 16. Feocromocitoma cístico na adrenal esquerda. Observar lesão expansiva na adrenal esquerda, com grande componente cístico, paredes espessas e levemente irregulares e septação interna. Apesar de ser indeterminada, deve-se incluir no diagnóstico diferencial a possibilidade de feocromocitoma (confirmada por cirurgia). A imagem em A é um corte transversal ponderado em T2 e em B uma fase pós-contraste no plano coronal.

suspeita clínica, a caracterização de uma lesão acidental na adrenal em um paciente assintomático como feocromocitoma é problemática pela sua sobreposição com outras lesões, sendo, por isso, chamado algumas vezes de "tumor camaleão" da imagem[52]. Devido a essa dificuldade, alguns autores recomendam excluir a possibilidade de feocromocitoma em qualquer lesão identificada de maneira fortuita em um paciente assintomático[50].

Em caso de dúvida em relação a lesões indeterminadas e frente a melhor definição do diagnóstico de feocromocitoma, pode-se utilizar técnicas funcionais de medicina nuclear, particularmente com o uso de metaiodobenzilguanidina marcada com o iodo-123 (^{123}I-MIBG), que exibe uma especificidade próxima de 100% em lesões de diâmetros iguais ou maiores que 5 cm, porém com sensibilidade mais limitada (Figura 17). Existem outras técnicas de medicina nuclear promissoras para caracterização de lesões negativas ao ^{123}I-MIBG, sendo as mais disponíveis no nosso meio as que utilizam PET-CT com fluorodeoxiglicose marcada (FDG) ou octreoscan, sendo úteis em lesões de crescimento e metabolismo rápido, com comportamento mais agressivo no primeiro caso ou que expressam receptores de somatostatina no último[62].

A importância de se suspeitar de feocromocitoma em uma lesão acidental é decorrente de sua possível abordagem cirúrgica ou percutânea sem o devido preparo. É altamente recomendado que o paciente indicado para biópsia ou mesmo manipulação cirúrgica de um possível feocromocitoma receba tratamento medicamentoso para bloquear o efeito de possível liberação maciça de catecolaminas, o que poderia acarretar efeitos devastadores durante a manipulação[50].

Outro aspecto interessante dessas lesões é a distinção entre seus subtipos malignos e benignos. A incidência de malignidade na literatura varia entre 3 e 36%, sendo 10% um número habitualmente citado para feocromocitomas e 20% para os paragangliomas[50,63-65]. Apesar de não existirem critérios radiológicos ou patológicos acurados o suficiente para predizer malignidade em um feocromocitoma além da presença de metástases (Figura 18), existem alguns critérios que podem sugerir essa possibilidade, como mutação do gene *SDHB* (principal característica),

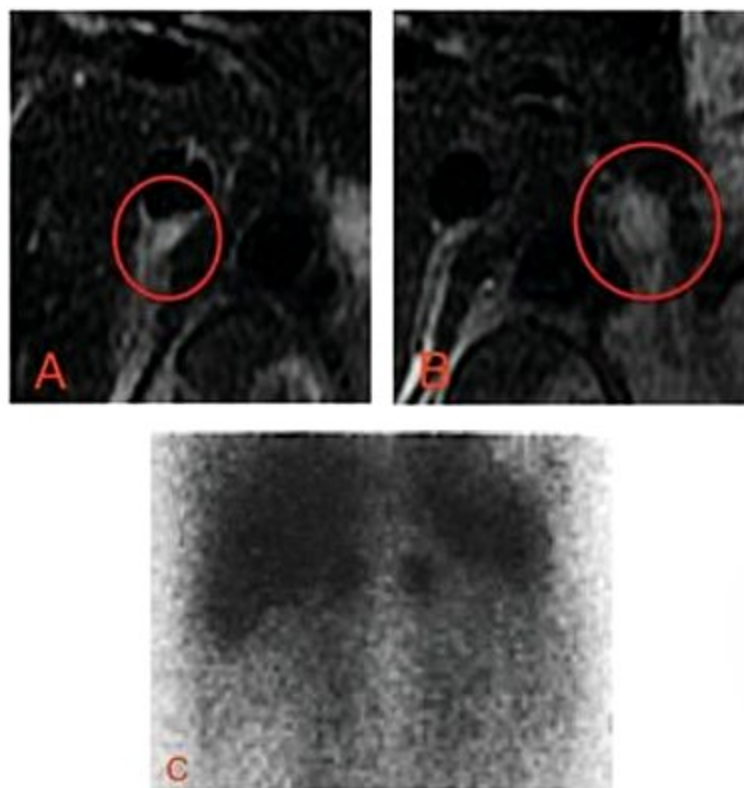



Figura 17. Paciente portador de neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 com feocromocitomas pequenos e bilaterais, identificados pela RM. Observam-se nódulos de alto sinal em T2 nos cortes axiais em A e B (demarcados por círculos), de natureza indeterminada. Em C uma imagem coronal de cintilografia com ^{123}I-MIBG, mostrando captação das lesões e confirmando a hipótese de feocromocitomas.

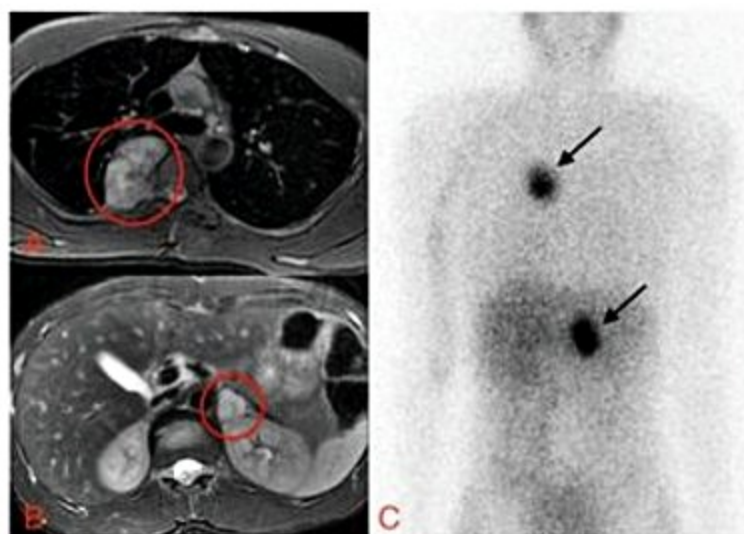



Figura 18. Feocromocitoma metastático. Paciente demonstrando lesões expansivas na adrenal esquerda (círculo em B – só demonstrada uma lesão) e na parede torácica posterior direita (círculo em A). Ambas as lesões demostravam avidez na cintilografia com ^{123}I-MIBG, confirmando a hipótese de feocromocitomas, posteriormente confirmada por cirurgia.

peso maior que 80 g, presença de dosagem elevada de dopamina na urina de 24 horas, hipertensão persistente após a remoção cirúrgica, entre outros. O prognóstico geralmente é ruim, com uma sobrevida geral de cinco anos estimada em 34 a 60%, sendo melhor quando as metástases envolvem os ossos e pior quando pulmões e fígado são acometidos[65-67].

Carcinoma adrenocortical

O carcinoma primário da cortical da adrenal é uma lesão extremamente rara, porém muito agressiva, com pico de incidência na faixa etária entre 40 e 50 anos (porém, podendo envolver qualquer idade), mais frequente em mulheres. O Brasil apresenta uma incidência aumentada de carcinoma de adrenal em crianças menores que 15 anos na região Sul, provavelmente pela alta prevalência de mutação germinativa do gene *TP53*, comum nessa população[68,69]. Existem vários oncogenes e genes supressores tumorais envolvidos na patogênese desses tumores, sendo identificadas algumas síndromes com maior prevalência, como a Beckwith-Wiedemann, Li-Fraumeni e adenomatose polipoide familiar colônica.

A maioria dos pacientes com carcinoma adrenal (cerca de 50 a 60%) procura atendimento por sintomas decorrentes da secreção excessiva de hormônios esteroides, sendo o quadro mais comum a síndrome de Cushing rapidamente progressiva, com ou sem virilização. No entanto, a rápida progressão da doença determina uma mudança desse padrão de sintomas, com ausência de ganho de peso associada a intensa atrofia muscular, diabete e hipertensão grave como aspectos mais exuberantes. Ao contrário de lesões benignas que tendem a produzir apenas um hormônio dominante, o carcinoma de adrenal pode produzir várias classes hormonais, o que clinicamente sugere malignidade. Em crianças as apresentações também são variáveis, podendo haver síndrome de Cushing, virilização, feminilização ou mesmo síndrome de Conn.

O estadiamento desse tipo de tumor é habitualmente feito pelo sistema TNM (*tumor-node-metastasis*) proposto pela ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) em 2008[70], constituído de uma modificação da classificação anterior de Lee *et al.* em 1995[71]. Essa classificação determina que tumores confinados a adrenal sejam estagiados como I ou II, com base em suas dimensões (se ≤ 5 cm ou > 5 cm, respectivamente). O estádio III seria de tumores com infiltração dos tecidos adjacentes, linfonodos positivos ou envolvimento venoso e os IV já com metástases a distância (Tabela 1). Esse sistema já se mostrou eficaz em alguns trabalhos, particularmente quando comparado com outros sistemas como o UICC (Union Internationale Contre le Cancer)[72].

O aspecto de imagem das lesões geralmente segue o de tumores agressivos, com massas grandes e heterogêneas na loja adrenal, eventualmente exibindo áreas de necrose e hemorragia com margens irregulares (Figura 19). O tamanho médio das lesões é geralmente superior a 10 cm, com média dos tumores ficando entre 11,6 ± 4,7 cm no registro alemão de adenocarcinoma da adrenal[73], sendo que tumores menores que 6 cm têm sido cada vez mais frequentemente identificados[74], o que poderia trazer um benefício de prognóstico nesses pacientes. A maioria dos trabalhos destaca que o tamanho das lesões é de extrema importância na diferenciação entre lesões malignas e benignas, sendo que massas maiores que 4 a 6 cm geralmente são tratadas com alto grau de suspeição, independente de outras características[3,9,17], uma vez que nessas dimensões, a possibilidade estatística de malignidade supera a de benignidade.

Além desses critérios morfológicos, outros aspectos podem ser utilizados nos exames de imagem, e já foram destacados na seção sobre incidentalomas. Geralmente o conteúdo lipídico homogêneo (gordura microscópica) que pode ser observado na densidade pela tomografia (geralmente menos de 10 UH) ou pela queda de sinal na ressonância magnética (sequências *in* e *out-phase*) é sugestivo de benignidade. No entanto, deve-se ter em mente que o carcinoma também se origina da cortical da adrenal e geralmente exibe componente lipídico de permeio, que pode ser identificado na imagem, particularmente em lesões funcionantes. Na maioria das vezes, essa deposição de lipídios é discreta e irregular, possibilitando uma distinção de lesões menos agressivas[31,32] (Figura 20).

Outro critério que pode ser utilizado na caracterização de lesões como suspeitas é o de *washout*. Como descrito anteriormente, a maioria das lesões benignas apresenta clareamento superior a 40 e 60% na fase tardia do estudo tomográfico se for utilizado o cálculo relativo e absoluto, respectivamente, sendo que lesões malignas como os carcinomas e as metástases apresentam menor clareamento[42,75,76].

Existem ainda outras características que permitem a melhor caracterização dessas lesões, como a presença de calcificações, observadas em cerca de 30% dos casos, usualmente na região central[77,78]. A invasão venosa é outra característica desse tumor, sendo mais frequente em lesões à direita (Figura 21)[33,79].

Tabela 1 Estadiamento do carcinoma primário da adrenal

Estádio	ENSAT 2008
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-T2, N1, M0 T3-T4, N0-N1, M0
IV	T1-T4, N0-N1, M1

ENSAT, European Network for the Study of Adrenal Tumors; T1, tumor ≤ 5 cm; T2, tumor > 5 cm; T3, infiltração nos tecidos adjacentes; T4, invasão de órgãos adjacentes; N0, sem linfonodos positivos; N1, linfonodos positivos; M0, sem metástases a distância; M1, presença de metástases a distância.
Fonte: Adaptado de Fassnacht et al.[79].

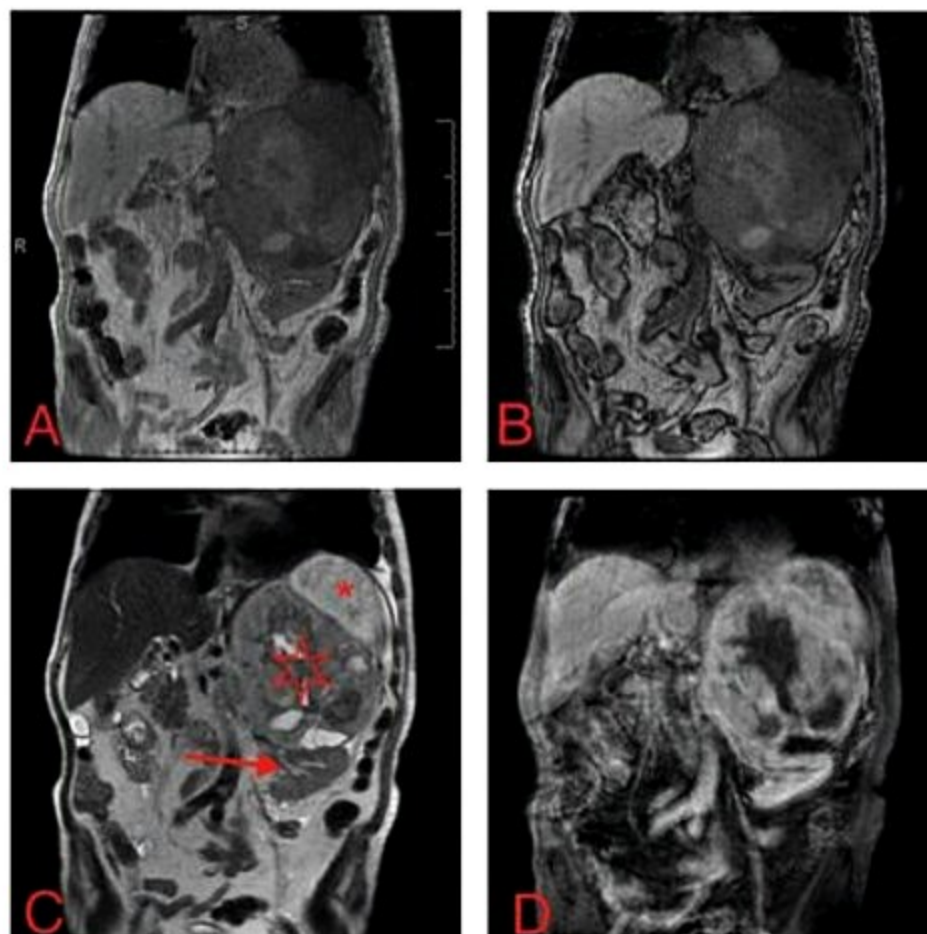



Figura 19. Carcinoma primário de adrenal confirmado. As imagens no plano coronal demonstram uma volumosa lesão na adrenal esquerda, com sinal heterogêneo em T2 (estrela em C) e realce heterogêneo pelo contraste (D), exibindo áreas de necrose central com focos hemáticos de permeio. A lesão não demonstra sinais de depósito de gordura no interior pelas sequências *in* e *out-phase* (A e B, respectivamente) e desloca o rim esquerdo e o baço (seta e asterisco em D, respectivamente). Este paciente foi operado com ressecção completa da lesão.

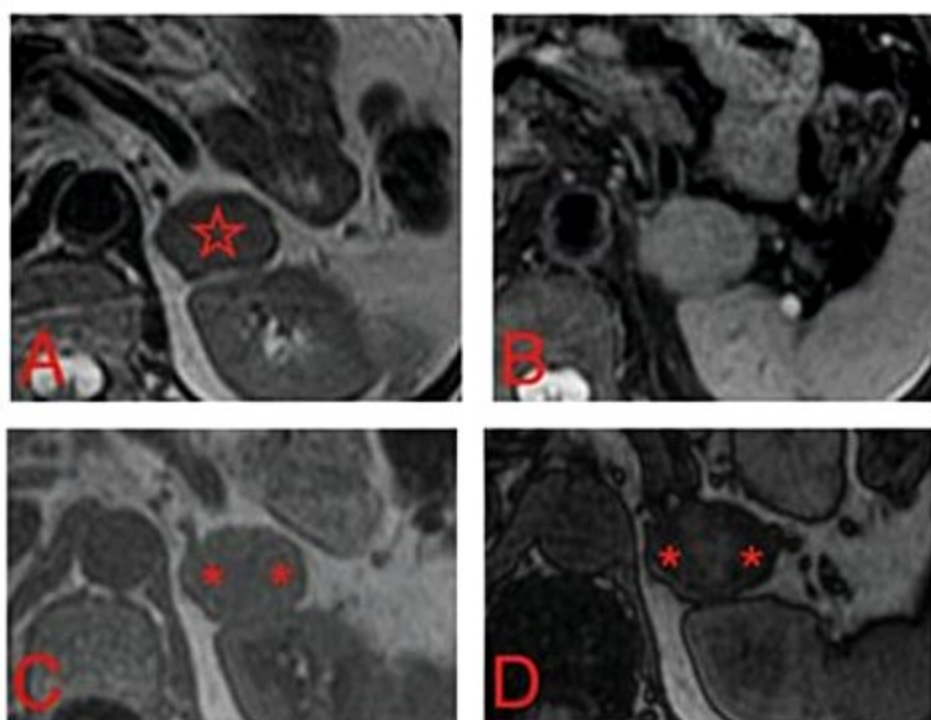



Figura 20. Carcinoma primário de adrenal confirmado por cirurgia. As imagens de ressonância magnética demonstram uma lesão nodular com cerca de 4 cm na adrenal esquerda (estrela em A), de contornos bem definidos, exibindo sinal elevado em T2, semelhante ao do baço (A e B). Destacam-se ainda áreas de deposição de gordura microscópica heterogênea na lesão, identificadas nas sequências *in* e *out-phase* (C e D respectivamente, demarcadas por asteriscos). Pelo tamanho, heterogeneidade e alto sinal em T2 sugeriu-se ressecção cirúrgica, que confirmou carcinoma primário adrenal.

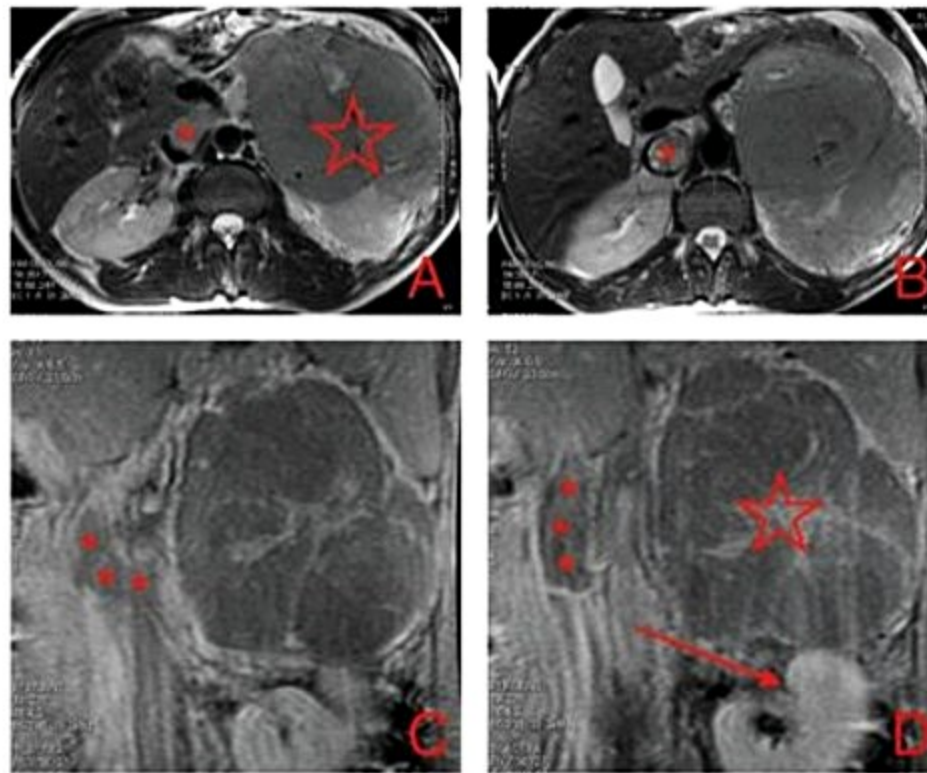



Figura 21. Invasão da veia cava inferior e da veia renal esquerda por carcinoma primário de adrenal esquerda. As imagens de ressonância magnética no plano axial T2 (A e B) e coronal T1 pós-contraste (C e D) demonstram uma volumosa lesão sólida e heterogênea na adrenal esquerda (estrela em A e D) determinando deslocamento do rim ipsilateral (seta em D), com invasão tumoral da veia renal esquerda (asteriscos em C), progredindo para a veia cava inferior (asteriscos em A, B e D).

A medicina nuclear também tem um papel importante na caracterização destas lesões, pois elas exibem uma avidez nítida pelo ^{18}F-FDG, obtendo valores elevados de sensibilidade (100%) e especificidade (88%) na diferenciação entre adenomas e carcinomas[80,81].

Adenomas funcionantes

Os adenomas funcionantes apresentam aspectos de imagem semelhantes aos dos não funcionantes pelos métodos de imagem. Assim, alguns autores recomendam que toda lesão incidental da adrenal seja seguida por imagem e por métodos laboratoriais para exclusão de tumor funcionante[5]. A síndrome de Cushing endógena pode ser do tipo dependente ou independente de ACTH, sendo dependente em cerca de 80 a 85% dos casos e dentre eles, cerca de 80% estão relacionados a um tumor de hipófise e 20% a uma síndrome de secreção ectópica de corticotropina, geralmente devido a tumores brônquicos[82-84]. A síndrome de Cushing independente de corticotropina está na maioria das vezes relacionada a uma lesão focal funcionante da adrenal, sendo em 60% das vezes secundária a um adenoma e 40% das vezes a um carcinoma. Causas muito raras de lesões independentes de ACTH na adrenal são a hiperplasia adrenocortical macronodular, a hiperplasia pigmentada (associada ou não ao complexo de Carney) e síndrome de McCune-Albright.

A adrenal mostra-se difusamente espessada na maioria dos casos de secreção ectópica de ACTH[85], podendo estar normal em cerca de 30% dos pacientes. Como destacado anteriormente, a principal causa é o adenoma de hipófise. Nos demais casos, a principal causa é um adenoma ou um carcinoma da adrenal. Em particular, o adenoma se apresenta da mesma forma que uma lesão funcionante, podendo em alguns casos ser identificada a atrofia da adrenal contralateral pelos níveis baixos de ACTH circulante[86,87]. Existem ainda duas possibilidades mais raras de patologias da adrenal ACTH independentes bilaterais, a hiperplasia adrenal macronodular ou hiperplasia adrenal primária, e a doença nodular adrenocortical pigmentada primária (DNAPP), a primeira de fácil identificação por imagem pelo aspecto característico de espessamento nodular maciço e relativamente simétrico de ambas as adrenais, alcançando até 3,0 cm de espessura em cada haste. A DNAPP é de mais difícil diagnóstico por imagem, identificando-se na maioria das vezes uma glândula morfologicamente normal ou com mínimo espessamento nodular, devendo esse diagnóstico ser lembrado em casos de clínica característica e achados normais de imagem[86,88].

O hiperaldosteranismo primário foi descrito primeiramente por Conn em 1954, em um paciente com hipertensão, hiperaldosteranismo, hipocalemia, hiponatremia, supressão de renina, alcalose metabólica e sintomas neurológicos e osmóticos[89,90], sendo também denominada síndrome de Conn. Os dois tipos básicos de lesão na adrenal mais frequentes são o adenoma e a hiperplasia nodular bilateral, sendo o primeiro geralmente descrito como mais frequente, constituindo dois terços dos casos. O adenoma funcionante envolve geralmente pacientes com menos de 40 anos e se manifesta na maioria das vezes como uma lesão pequena, geralmente menor que 2 cm (com

um número significativo de lesões menores que 1 cm)[91], tornando sua identificação pelos métodos de imagem mais limitada. A literatura corrobora essa dificuldade através de ampla variação de sensibilidade na detecção dessas lesões, tanto na TC (40 a 100%), quanto na RM (70 a 100%)[92].

Deve ficar claro que a definição de lesões funcionantes da adrenal, particularmente das benignas, depende muito da interação com os dados clínicos e laboratoriais, uma vez que o achado morfológico obtido pelas imagens de TC e RM muitas das vezes é inespecífico, de uma lesão de aspecto não agressivo. No entanto, nos casos de lesões nodulares isoladas com atrofia importante do restante da glândula (Figura 22), ou de hiperplasia adrenal primária, a formulação da hipótese diagnóstica com base nas imagens é muitas vezes possível.

Figura 23. Mielolipomas da adrenal em dois pacientes diferentes. Em A observa-se uma lesão nodular na adrenal direita com densidade homogênea de gordura, semelhante à gordura do retroperitônio, medindo cerca de 1,3 cm. Em B observa-se uma lesão expansiva com densidade heterogênea na adrenal esquerda, exibindo componentes de gordura macroscópica (setas), sugerindo a possibilidade de mielolipoma; o paciente manteve-se assintomático, sem alterações laboratoriais e com a lesão estável por imagem em 3 anos, corroborando a hipótese de mielolipoma.

Outras lesões adrenais

Existe ainda uma variada gama de lesões mais raras que podem acometer as adrenais[94]. Algumas dessas lesões exibem particularidades interessantes, como é o caso dos mielolipomas, que contêm gordura macroscópica, com densidade inferior a –30 UH. Deve-se ter em mente que o componente lipídico microscópico dos adenomas (e eventualmente de outras lesões mais agressivas da cortical) exibe densidade baixa, mas geralmente é superior a –30 UH. Além da gordura, os mielolipomas podem exibir componentes eritroides e mieloides, o que pode determinar atenuação muitas vezes heterogênea[94-96] (Figura 23). Apesar de benignas, algumas dessas lesões podem crescer muito, determinando sintomas eventuais e raramente romper para o retroperitônio[97,98]. Outro aspecto interessante dessas lesões é a presença concomitante com outras na mesma adrenal, determinando uma lesão em coalisão (dois tumores distintos em uma mesma lesão, com bordas distintas, sem muita mistura entre elas) ou composta (tumores distintos em uma mesma lesão, com muita interposição/mistura dos tecidos)[99]. O principal tipo de lesão em coalisão é de um adenoma associado a um mielolipoma[35].

Além das lesões gordurosas, existem ainda lesões císticas da adrenal, sendo na maioria das vezes benignas (com exceção de casos de necrose/liquefação extensa, como visto em feocromocitomas) e podendo ser classificadas como endoteliais, epiteliais, parasitárias e pseudocistos, estes últimos mais frequentes, vistos em 50 a 70% dos casos e geralmente relacionados a hemorragias prévias[100]. Na maioria das vezes seu diagnóstico é simples, baseado na identificação de uma lesão de paredes finas, podendo apresentar septações ou calcificações, porém sem componentes sólidos de permeio (Figura 24). Esse tipo de lesão não necessita de tratamento e um número significativo delas pode apresentar crescimento ou regressão no controle[101].

Figura 22. Adenoma funcionante na adrenal esquerda (confirmado por cirurgia) em paciente com hiperaldosteranismo primário. As imagens de RM na técnica *in* e *out-phase* (A e B, respectivamente) demonstram uma lesão expansiva com conteúdo gorduroso microscópico na adrenal esquerda (asteriscos). Um dos aspectos que levanta a possibilidade de adenoma funcionante é a atrofia da glândula contralateral (círculo em B).

O linfoma de adrenal é outra lesão rara, geralmente relacionada a doença sistêmica e encontrada em pacientes idosos, com história de neoplasia ou infecção pelo HIV, e geralmente com envolvimento bilateral das glândulas. O linfoma primário das adrenais é mais raro, correspondendo a 25% dos casos de linfoma das adrenais, porém também geralmente bilateral. Um dos aspectos interessantes do linfoma é o seu padrão de acometimento das adrenais, determinando espessamento parietal com preservação da forma (Figura 25) e sua associação com a insuficiência adrenal, podendo chegar até cerca de 50% dos pacientes, aspecto por vezes observado até mesmo em algumas lesões pequenas[102-105].

Insuficiência adrenal

O quadro de insuficiência da adrenal ou síndrome de Addison pode ser decorrente de uma grande variedade de patologias, agrupadas em três subtipos: disgenesia, defeitos da esteroidogênese, e destruição da glândula[106]. Dentre eles, o terceiro tipo é o que determina alterações de imagem mais evidentes. Para que o dano da glândula determine a insuficiência de adrenal, deve-se ter uma destruição de cerca de 90% do tecido glandular por alguma lesão, dentre elas, o linfoma como já exposto[107]. As lesões geralmente mais associadas ao quadro de síndrome de Addison são as de natureza infecciosa, particularmente no nosso meio a tuberculose e a paracoccidioidomicose. Es-

Figura 24. Formação cística simples na adrenal direita, bem caracterizada à RM. As imagens ponderadas em T2 com e sem supressão de gordura (A e C respectivamente) demonstram uma formação nodular com alto sinal homogêneo em T2 (asteriscos), com paredes finas e regulares e que não apresenta nenhum componente de realce pelo contraste (B e D).

Figura 25. Estudo tomográfico contrastado do abdome em paciente com sintomas e avaliação laboratorial de insuficiência aguda de adrenal, demonstrando um espessamento regular e difuso de ambas as adrenais, identificado tanto no plano axial como coronal (A e B, respectivamente), de natureza inespecífica pelos achados de imagem. A biópsia da adrenal direita confirmou o diagnóstico de linfoma (posteriormente caracterizado como primário da adrenal).

Figura 26. Envolvimento das adrenais por paracoccidiodomicose. Estudo de tomografia computadorizada demonstrando espessamento nodular bilateral das adrenais, com aspecto incaracterístico, podendo ser encontrado em casos de hemorragia antiga ou processos granulomatosos. O diagnóstico ficou mais claro com a avaliação dos outros exames de imagem do paciente (ver Figura 27).

sas doenças granulomatosas exibem aspectos de imagem semelhantes, caracterizados por aumento heterogêneo da adrenal com realce irregular nas fases agudas, progredindo para atrofia com calcificações grosseiras nos quadros crônicos (Figura 26). Esta causa de insuficiência da adrenal é tida como o segundo tipo mais comum em países desenvolvidos[107], perdendo apenas para a doença autoimune (75 a 80% dos casos)[108]. É importante que se consiga identificar causas granulomatosas como as descritas anteriormente em pacientes com insuficiência adrenal para que o tratamento seja instituído o mais precocemente possível[109,110], salientando-se que essas manifestações podem vir associadas a achados típicos dessas doenças em outros órgãos[111] (Figura 27).

A causa mais comum da Addison, segundo alguns autores, é a autoimune, destacando-se que seu aspecto de imagem é pouco característico e se apresenta na maioria das vezes como glândulas de espessura e tamanho reduzido, de aspecto inespecífico. Outras causas menos comuns, porém relevantes do ponto de vista radiológico, são as hemorragias maciças e bilaterais das adrenais e as metástases.

Considerações finais

Os exames de imagem têm um papel importante na caracterização de lesões da adrenal, particularmente naquelas descobertas de forma acidental (incidentalomas). Características morfológicas e teciduais, como a presença de tecido gorduroso macro ou microscópico e padrão de realce com lavagem/clareamento rápido são associados a lesões benignas. No entanto, é imprescindível a avaliação conjunta com os achados clínicos e laborato-

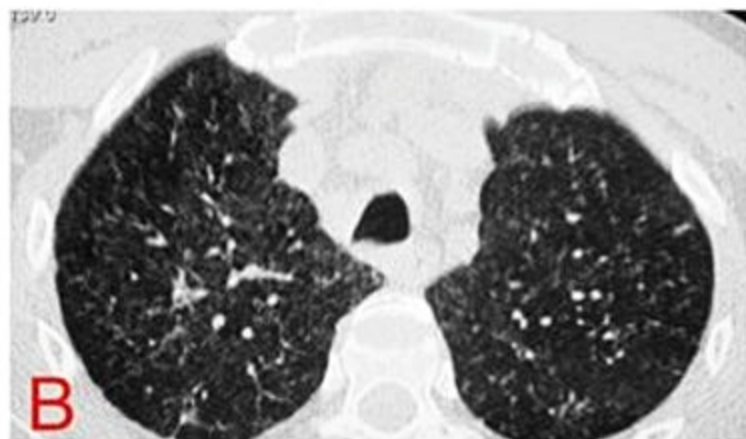
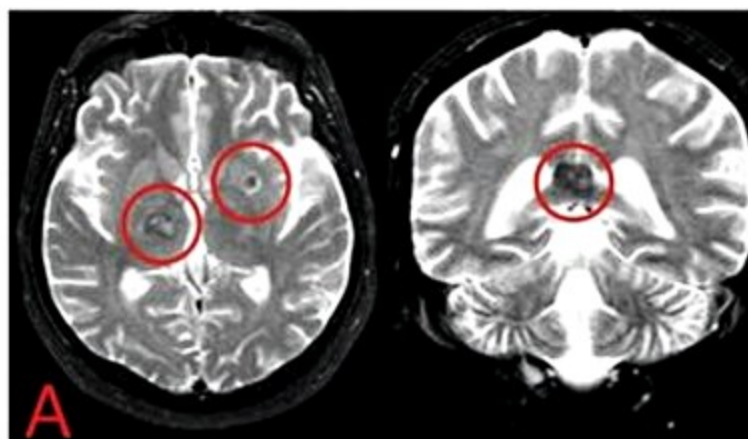



Figura 27. Exames de RM de encéfalo (A) e TC do tórax (B) do mesmo paciente da Figura 26, mostrando sinais de envolvimento por doença granulomatosa no encéfalo (círculos em A) e parênquima pulmonar. Posteriormente o paciente teve o diagnóstico confirmado por biópsia de lesão mucosa.

riais para estabelecer o diagnóstico preciso e a conduta mais adequada.

Referências bibliográficas

1. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. Radiographics. 2009;29(5):1333-51.
2. Matsuura T, Takase K, Ota H, Yamada T, Sato A, Satoh F, et al. Radiologic Anatomy of the Right Adrenal Vein: Preliminary Experience with MDCT. AJR Am J Roentgenol. 2008;191(2):402-8.
3. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2003;149(4):273-85.
4. Young WFJ. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000;29(1):159-85-x.
5. Young WF Jr. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007;356(6):601-10.
6. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev. 1995;16(4):460-84.
7. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. Surgery. 1991;110(6): 1014-21.
8. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J Endocrinol Invest. 2006;29(4):298-302.
9. Mansmann G. The Clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev. 2004 ;25(2):309-40.
10. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med. 2003;138(5):424-9.
11. Reinig JW, Doppman JL, Dwyer AJ, Frank J. MRI of indeterminate adrenal masses. AJR Am J Roentgenol. 1986;147(3):493-6.
12. Leroy-Willig A, Bittoun J, Luton JP, Louvel A, Lefevre JE, Bonnin A, et al. In vivo MR spectroscopic imaging of the adrenal glands: distinction between adenomas and carcinomas larger than 15 mm based on lipid content. AJR Am J Roentgenol. 1989;153(4):771-3.
13. Mayo-Smith WW, Lee MJ, McNicholas MM, Hahn PF, Boland GW, Saini S. Characterization of adrenal masses (< 5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. AJR Am J Roentgenol. 1995;165(1):91-5.
14. Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD, Piccoli CW, Mitchell DG. Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical-shift MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1995;165(3):579-83.
15. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. AJR Am J Roentgenol. 2008;190(5):1163-8.
16. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. Mayo Clin Proc. 1981;56(6):354-60.
17. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. J Am Coll Radiol. 2010;7(10):754-73.
18. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. Radiology. 1999;211(1):283-6.
19. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. AJR Am J Roentgenol. 1998;171(1):201-4.
20. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV, et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. Radiology. 2006;238(2):578–85.
21. Hahn PF, Blake MA, Boland GWL. Adrenal lesions: attenuation measurement differences between CT scanners. Radiology. 2006;240(2):458-63.
22. Bae KT, Fuangtharnthip P, Prasad SR, Joe BN, Heiken JP. Adrenal masses: CT characterization with histogram analysis method. Radiology. 2003;228(3):735-42.
23. Jhaveri KS, Wong F, Ghai S, Haider MA. Comparison of CT histogram analysis and chemical shift MRI in the Characterization of indeterminate adrenal nodules. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(5):1303-8.
24. Remer EM, Motta-Ramirez GA, Shepardson LB, Hamrahian AH, Herts BR. CT Histogram analysis in pathologically proven adrenal masses. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(1):191-6.
25. Gupta RT, Ho LM, Marin D, Boll DT, Barnhart HX, Nelson RC. Dual-energy CT for characterization of adrenal nodules: initial experience. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(6):1479-83.
26. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift mr imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? Radiology. 2004;231(3):711-6.
27. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. AJR Am J Roentgenol. 2004;183(1):215-9.
28. Sydow BD, Rosen MA, Siegelman ES. Intracellular lipid within metastatic hepatocellular carcinoma of the adrenal gland: a potential diagnostic pitfall of chemical shift imaging of the adrenal gland. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(5): W550-1.
29. Shinozaki K, Yoshimitsu K, Honda H, Kuroiwa T, Irie H, Aibe H, et al. Metastatic adrenal tumor from clear-cell renal cell carcinoma: a pitfall of chemical shift MR imaging. Abdom Imaging. 2001;26(4):439-42.
30. Woo S, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Adrenal adenoma and metastasis from clear cell renal cell carcinoma: can they be differentiated using standard MR techniques? Acta Radiol. 2014;55(9):1120-8.
31. Yamada T, Saito H, Moriya T, Tsuboi M, Ishibashi T, Sato A, et al. Adrenal carcinoma with a signal loss on chemical shift magnetic resonance imaging. J Comput Assist Tomogr. 2003;27(4):606-8.
32. Ferrozzi F, Bova D. CT and MR demonstration of fat within an adrenal cortical carcinoma. Abdom Imaging. 1995;20(3):272-4.
33. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, Gueorguiev M, Drake W, Grossman AB, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(6):W706-14.
34. Blake MA, Krishnamoorthy SK, Boland GW, Sweeney AT, Pitman MB, Harisinghani M, et al. Low-density pheochromocytoma on CT: a mimicker of adrenal adenoma. AJR Am J Roentgenol. 2003;181(6):1663-8.
35. Schwartz LH, Macari M, Huvos AG, Panicek DM. Collision tumors of the adrenal gland: demonstration and characterization at MR imaging. Radiology. 1996;201(3):757-60.
36. Blake MA, Sweeney AT, Kalra MK, Maher MM. Collision adrenal tumors on PET/CT. AJR Am J Roentgenol. 2004;183(3):864-5.
37. Thorin-Savoure A, Tissier-Rible F, Guignat L, Pellerin A, Bertagna X, Bertherat J, Lefebvre H. Collision/composite tumors of the adrenal gland: a pitfall of scintigraphy imaging and hormone assays in the detection of adrenal metastasis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4924-9..
38. Sangwaiya MJ, Boland GWL, Cronin CG, Blake MA, Halpern EF, Hahn PF. Incidental adrenal lesions: accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT: 10-minute delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. Radiology. 2010;256(2):504-10.
39. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. AJR Am J Roentgenol. 1998;170(3):747-52.

40. Peña CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. Radiology. 2000;217(3):798-802.
41. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology. 2002;222(3):629-33.
42. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. Radiology. 2005;234(2):479-85.
43. Patel J, Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM. Can established CT attenuation and washout criteria for adrenal adenoma accurately exclude pheochromocytoma? AJR Am J Roentgenol. 2013;201(1):122-7.
44. Yoon JK, Remer EM, Herts BR. Incidental Pheochromocytoma mimicking adrenal adenoma because of rapid contrast enhancement loss. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(5):1309-11.
45. Boland GWL, Blake MA, Holalkere NS, Hahn PF. PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(4):956-62.
46. Blake MA, Slattery JMA, Kalra MK, Halpern EF, Fischman AJ, Mueller PR, et al. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT Image in patients with proved or suspected malignancy – initial experience 1. Radiology. 2006;238(3):970-7.
47. Park HS, Roman SA, Sosa JA. Outcomes from 3144 adrenalectomies in the United States: which matters more, surgeon volume or specialty? Arch Surg. 2009; 144(11):1060-7.
48. Boland GWL. Adrenal imaging: why, when, what, and how? Part 3. The algorithmic approach to definitive characterization of the adrenal incidentaloma. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(2):W109-11.
49. Tischler AS. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(8):1272-84.
50. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo A-P, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(2):92-102.
51. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. Mayo Clin Proc. 1983;58(12):802-4.
52. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR, et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. Radiographics. 2004;24(suppl 1):S87-S99.
53. Fung MM, Viveros OH, O'Connor DT. Diseases of the adrenal medulla. Acta Physiol (Oxf). 2008;192(2):325-35.
54. Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. J Surg Oncol. 2005;89(3):193-201.
55. McNichol AM. Differential diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas. Endocr Pathol. 2001;12(4):407-15.
56. Ramsay JA, Asa SL, van Nostrand AW, Hassaram ST, de Harven EP. Lipid degeneration in pheochromocytomas mimicking adrenal cortical tumors. Am J Surg Pathol. 1987;11(6):480-6.
57. Varghese JC, Hahn PF, Papanicolaou N, Mayo-Smith WW, Gaa JA, Lee MJ. MR differentiation of phaeochromocytoma from other adrenal lesions based on qualitative analysis of T2 relaxation times. Clin Radiol. 1997;52(8):603-6.
58. Park BK, Kim B, Ko K, Jeong SY, Kwon GY. Adrenal masses falsely diagnosed as adenomas on unenhanced and delayed contrast-enhanced computed tomography: Pathological correlation. Eur Radiol. 2005;16(3):642-7.
59. Northcutt BG, Raman SP, Long C, Oshmyansky AR, Siegelman SS, Fishman EK, et al. MDCT of adrenal masses: can dual-phase enhancement patterns be used to differentiate adenoma and pheochromocytoma? AJR Am J Roentgenol. 2013;201(4):834-9.
60. Andreoni C, Krebs RK, Bruna PC, Goldman SM, Kater CE, Alves MTS, et al. Cystic phaeochromocytoma is a distinctive subgroup with special clinical, imaging and histological features that might mislead the diagnosis. BJU International. 2008;101(3):345-50.
61. Park BK, Kim CK, Kwon GY, Kim JH. Re-evaluation of pheochromocytomas on delayed contrast-enhanced CT: washout enhancement and other imaging features. Eur Radiol. 2007;17(11):2804-9.
62. Mamede M, Carrasquillo JA, Chen CC, Del Corral P, Whatley M, Ilias I, et al. Discordant localization of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in 6-[18F]-fluorodopamine- and [123I]-metaiodobenzylguanidine-negative metastatic pheochromocytoma sites. Nucl Med Commun. 2006;27(1):31.
63. Harari A, Inabnet WB. Malignant pheochromocytoma: a review. Am J Surg. 2011;201(5):700-8.
64. Andersen KF, Altaf R, Krarup-Hansen A, Kromann-Andersen B, Horn T, Christensen NJ, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas - the importance of a multidisciplinary approach. Cancer Treat Rev. 2011;37(2):111-9.
65. John H, Ziegler WH, Hauri D, Jaeger P. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? Urology. 1999;53(4):679-83.
66. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol. 2002;26(5):551-66.
67. Mundschenk J, Lehnert H. Malignant pheochromocytoma. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1998;106(5):373-6.
68. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(16):9330-5.
69. Pinto EM, Billerbeck AEC, Villares MCBF, Domenice S, Mendonça BB, Latronico AC. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004;48(5):647-50.
70. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. Cancer. 2009;115(2):243-50.
71. Lee JE, Berger DH, el-Naggar AK, Hickey RC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF, et al. Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma. Surgery. 1995;118(6):1090-8.
72. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Jeldres C, Alasker A, Isbarn H, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. Eur J Cancer. 2010;46(4):713-9.
73. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23(2):273-89.
74. Dackiw A, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. World Journal of Surgery. 2001.
75. Slattery JMA, Blake MA, Kalra MK, Misdraji J, Sweeney AT, Copeland PM, et al. Adrenocortical carcinoma: contrast washout characteristics on CT. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(1):W21-4.
76. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT1. Radiology. 2005;234(2):479-85.
77. Fishman EK, Deutch BM, Hartman DS, Goldman SM, Zerhouni EA, Siegelman SS. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. AJR Am J Roentgenol. 1987;148(3):531-5.
78. Dunnick NR, Heaston D, Halvorsen R, Moore AV, Korobkin M. CT appearance of adrenal cortical carcinoma. J Comput Assist Tomogr. 1982;6(5):978-82.
79. Geelhoed GW, Dunnick NR, Doppman JL. Management of intravenous extensions of endocrine tumors and prognosis after surgical treatment. Am J Surg. 1980;139(6):844-8.
80. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(5):1713-22.
81. Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fassnacht M, Haenscheid H, et al. [123I]Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(6):2358-65.
82. Wajchenberg BL, Mendonça BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, et al. Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Endocr Rev. 1994;15(6):752-87.
83. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4955-62.
84. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(2):371-7.
85. Sohaib SA, Hanson JA, Newell-Price JD, Trainer PJ, Monson JP, Grossman AB, et al. CT appearance of the adrenal glands in adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. AJR Am J Roentgenol. 1999;172(4):997-1002.
86. Rockall AG, Babar SA, Sohaib SAA, Isidori AM, Diaz-Cano S, Monson JP, et al. CT and MR Imaging of the Adrenal Glands in ACTH-independent Cushing Syndrome. Radiographics. 2004;24(2):435-52.
87. Sahdev A, Reznek RH, Evanson J, Grossman AB. Imaging in Cushing's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51(8):1319-28.
88. Doppman JL, Chrousos GP, Papanicolaou DA, Stratakis CA, Alexander HR, Nieman LK. Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: an uncommon cause of primary adrenal hypercortisolism. Radiology. 2000;216(3):797-802.
89. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. J Lab Clin Med. 1955;45(1):3-17.
90. Conn JW. Primary aldosteronism. J Lab Clin Med. 1955;45(4):661-4.
91. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. JJ Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1083-90.
92. Patel SM, Lingam RK, Beaconsfield TI, Tran TL, Brown B. Role of radiology in the management of primary aldosteronism. Radiographics. 2007;27(4):1145-57.
93. Guo Y-K, Yang Z-G, Li Y, Deng Y-P, Ma E-S, Min PQ, et al. Uncommon adrenal masses: CT and MRI features with histopathologic correlation. Eur J Radiol. 2007;62(3):359-70.
94. Kenney PJ, Wagner BJ, Rao P, Heffess CS. Myelolipoma: CT and pathologic features. Radiology. 1998 ;208(1):87–95.
95. Musante F, Derchi LE, Bazzocchi M, Avataneo T, Gandini G, Pozzi Mucelli RS. MR imaging of adrenal myelolipomas. J Comput Assist Tomogr. 1991;15(1):111-4.
96. Casey LR, Cohen AJ, Wile AG, Dietrich RB. Giant adrenal myelolipomas: CT and MRI findings. Abdom Imaging. 1994;19(2):165-7.
97. Kumar S, Jayant K, Prasad S, Agrawal S, Parma KM, Roat R, et al. Rare adrenal gland emergencies: a case series of giant myelolipoma presenting with massive hemorrhage and abscess. Nephro Urol Mon. 2008;7(1):1-5.

98. Nakajo M, Onohara S, Shinmura K, Fujiyoshi F, Nakajo M. Embolization for spontaneous retroperitoneal hemorrhage from adrenal myelolipoma. Radiat Med. 2003;21(5):214-9.
99. Katabathina VS, Flaherty E, Kaza R, Ojili V, Chintapalli KN, Prasad SR. Adrenal collision tumors and their mimics: multimodality imaging findings. Cancer Imaging. 2013;13(4):602-10.
100. Erickson LA, Lloyd RV, Hartman R, Thompson G. Cystic adrenal neoplasms. Cancer. 2004;101(7):1537-44.
101. Ricci Z, Chernyak V, Hsu K, Mazzariol FS, Flusberg M, Oh S, et al. Adrenal cysts: natural history by long-term imaging follow-up. AJR Am J Roentgenol. 2013;201(5):1009-16.
102. Ellis RD, Read D. Bilateral adrenal non-Hodgkin's lymphoma with adrenal insufficiency. Postgrad Med J. 2000;76(898):508-9.
103. Li Y, Sun H, Gao S, Bai R. Primary bilateral adrenal lymphoma: 2 case reports. J Comput Assist Tomogr. 2006;30(5):791-3.
104. Mantzios G, Tsirigotis P, Veliou F, Boutsikakis I, Petraki L, Kolovos J, et al. Primary adrenal lymphoma presenting as Addison's disease: case report and review of the literature. Ann Hematol. 2004;83(7):460-3.
105. Grigg AP, Connors JM. Primary adrenal lymphoma. Clin Lymphoma. 2003; 4(3):154-60.
106. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(7):2909-22.
107. Brooke AM, Monson JP. Addison's disease. Medicine. 2005;33(11):20-2.
108. do Carmo Silva R, Castro Md, Kater CE, Cunha AA, Moraes AM, Alvarenga DB, et al.. Insuficiência adrenal primária no adulto: 150 anos depois de Addison. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004;48(5):724-38.
109. Buxi T, Vohra RB, Byotra SP, Mukherji S, Daniel M. CT in adrenal enlargement due to tuberculosis: a review of literature with five new cases. Clin Imaging. 1992;16(2):102-8.
110. Guo Y-K, Yang Z-G, Li Y, Ma E-S, Deng Y-P, Min PQ, et al. Addison's disease due to adrenal tuberculosis: Contrast-enhanced CT features and clinical duration correlation. Eur J Radiol. 2007;62(1):126-31.
111. Costa MAB, Carvalho TN, Araújo Júnior CR, Borba AOC, Veloso GA, Teixeira KS. Manifestações extrapulmonares da paracoccidioidomicose. Radiol Bras. 2005;38(1):45-52.

Diagnóstico por Imagem nas Doenças do Hipotálamo-hipófise

Sergio Keidi Kodaira
Leandro Tavares Lucato

SUMÁRIO

Métodos de imagem

Radiografia convencional da sela

O estudo radiológico convencional da sela é realizado em duas incidências: anteroposterior (AP) e perfil (P) (Figura 1A), avaliando-se três características: morfologia e dimensão, remodelamentos ósseos e calcificações anômalas. Com os avanços nos demais métodos de imagem, a radiografia tem utilização cada vez mais restrita nos dias atuais.

Morfologia e dimensão

Embora uma morfologia selar normal na radiografia convencional não exclua lesões intrasselares, uma sela em "J" pode estar associada a alterações genéticas como síndrome de Hurler[1] e pseudo-Hurler (Figura 1B).

A grande variação das dimensões da cavidade selar impede a análise mais precisa de pequenas alterações intrasselares, não havendo correlação direta entre as dimensões das paredes ósseas da sela e o volume glandular[2]. O volume da cavidade selar varia[3] de 240 a 1.092 mm^3, com

A

B

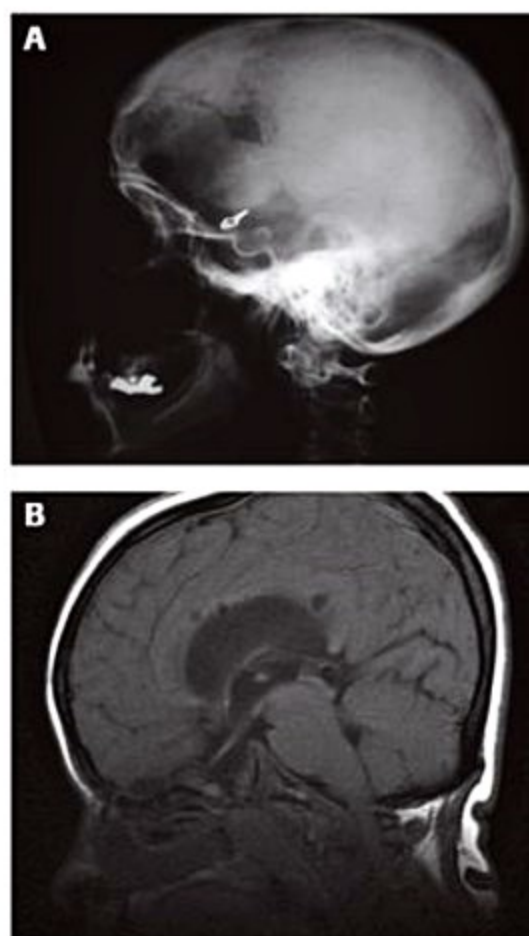



Figura 1. (A) Radiografia convencional de crânio em perfil: observar clipe de aneurisma parasselar. Os limites ósseos selares são bem evidentes. (B) Mucopolissacaridose: cavidade selar alargada. Imagem sagital em T1.

média de 594 mm³. As dimensões lineares máximas não devem exceder 12 mm de diâmetro crânio-caudal e 16 mm de diâmetro anteroposterior[4]. As dimensões não devem ser menores que 4 e 5 mm, respectivamente[5].

Sela túrcica de dimensões reduzidas pode estar associada a trissomia do cromossomo 21, nanismo associado a subnutrição, alterações displásicas, microcefalia, síndrome de Pradder-Willi, deficiência de GH, microcefalia, distrofia miotônica e síndrome de Cockayne. Causas adquiridas são a síndrome de Sheehan, alterações pós-radioterápicas e displasia fibrosa.

Cavidade selar aumentada em condições congênitas incluem mucolipidoses, mucopolissacaridoses, oxicefalia e alguns outros diagnósticos diferenciais.

Remodelamentos ósseos

As paredes ósseas selares podem sofrer amoldamento associado a lesões expansivas ou a quadros sistêmicos, observando-se aumento da cavidade selar, erosão do dorso selar e erosão e infradesnivelamento do soalho da sela (maior que 2 mm) (Figura 2).

Erosão do dorso selar pode estar associada à hipertensão intracraniana, porém poupando as clinoides e o soalho selar.

A presença de lesão expansiva selar geralmente cursa com alargamento da cavidade, infradesnivelamento ou descontinuidade do soalho, associada à erosão ou ao desvio do dorso selar para trás. Complementação com tomografia computadorizada ou ressonância magnética é útil para o estudo do conteúdo selar e adjacências. Craniofaringiomas e macroadenomas têm comportamento semelhante. Pequenos adenomas podem cursar sem alterações ósseas, limitando a contribuição da radiografia convencional para seu estudo[6].

Calcificações anômalas

Calcificações no interior ou junto à cavidade selar podem ser fisiológicas, particularmente dos ligamentos petroclinoideos. Calcificações anômalas devem levantar a suspeita de craniofaringioma, macroadenoma, meningeoma ou aneurisma.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) apresenta vantagens sobre a radiologia convencional no estudo dos limites ósseos selares e na avaliação de calcificações. O estudo deve ser dirigido para a região com imagens de 0,5 a 1,5 mm de espessura, matriz de 512 × 512 ou 1.024 × 1.024 *pixels* e área de imagem (FOV) limitada à região selar. Cerca de 20 a 40 imagens sucessivas são suficientes para a cobertura da região selar. O uso de meio de contraste intravenoso é imprescindível na investigação de lesões intrasselares, particularmente na suspeita de microadenomas. Aquisições coronais diretas são essenciais na avaliação de deformidades ou soluções de continuidade no assoalho selar, embora os equipamentos atuais com multidetectores (TC *multislice*) permitem aquisição axial com reformatação multiplanar com qualidade comparável, além de permitir reconstruções tridimensionais (Figura 3).

Figura 2. Radiografia convencional de crânio em perfil. Paciente acromegálico. Observar o aumento da cavidade selar. Há sinais de infradesnivelamento do soalho, erosão do dorso selar e achados associados à acromegalia: hiperaeração dos seios frontais e aumento e retificação mandibular com prognatismo. Aumento também da sombra do pavilhão auricular.

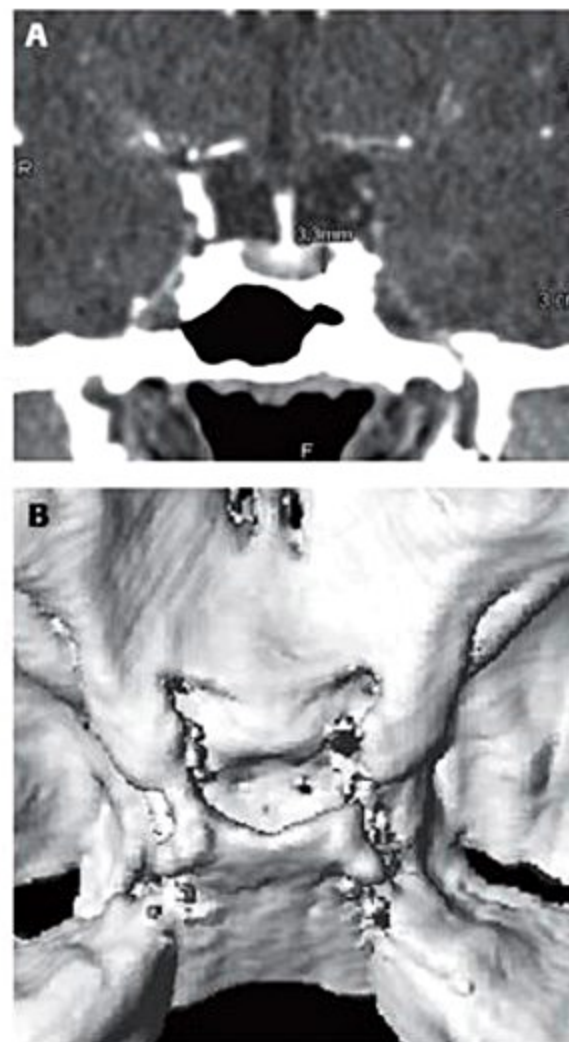



Figura 3. (A) TC *multislice*. Aquisição axial com 0,6 mm de espessura e reformatação multiplanar coronal pós-contraste. Observar que a qualidade de reformatação é comparável à aquisição coronal direita. Há pequeno microadenoma com contrastação menor que o restante do parênquima glandular. (B) Reconstrução 3D das paredes ósseas selares.

Os achados normais incluem as paredes ósseas selares e o parênquima hipofisário com atenuação de partes moles com altura de até 10 mm em mulheres pré-menopausa e até 5 mm pós-menopausa, crescendo até 12 mm durante a gestação com pico em torno da 1ª semana de puerpério e regressão na 3ª semana pós-parto; em homens, a altura não deve exceder 7 mm com contrastação homogênea do parênquima glandular[7]. Não há discriminação entre os lobos anterior e posterior, haste hipofisária centrada e com espessura normal (até 4 mm), cisterna suprasselar com atenuação liquórica, eventual visualização do soalho do III ventrículo, quiasma óptico com morfologia, atenuação e orientação características. Atualmente, com as técnicas *multislice*, é possível discriminar temporalmente a contrastação das artérias carótidas internas intracavernosas e tardiamente dos seios cavernosos, permitindo também a diferenciação entre as carótidas e o parênquima glandular nos casos de trajeto vascular tortuoso, anômalo ou aneurismas, infelizmente ao custo de aumento da dose de radiação.

Em situações em que a RM é contraindicada, particularmente em portadores de marca-passo cardíaco, próteses valvares metálicas, clipes de aneurisma cerebral (ver Figura 1), implantes cocleares e material ortodôntico ou de restauração dentária ou implantes metálicos faciais, a TC pode auxiliar no diagnóstico[8]. Atualmente, a ressonância magnética suplantou a tomografia computadorizada na maioria das indicações diagnósticas na região selar, entretanto a visualização de pequenas soluções de continuidade no soalho selar, a presença de infradesnivelamento do soalho associado a septo do seio esfenoidal e a investigação de pequenas calcificações ainda são situações em que a tomografia prevalece[9].

Ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) é a técnica de escolha para o estudo da região selar[10] por apresentar excelente relação de contraste entre as estruturas intra, para e suprasselares, com boa resolução espacial. A capacidade intrínseca do método de adquirir imagens seccionais em diversos planos é ideal para o estudo desta região de anatomia complexa. Os estudos devem ser realizados com bobina de cabeça, espessuras de imagem de, no máximo, 3 mm, FOV de 15 a 18 cm, sendo recomendadas as técnicas 3D para reconstruções de imagens de até 1 mm de espessura. O uso de meio de contraste paramagnético (quelato de gadolínio) auxilia no estudo das lesões dessa região, particularmente na investigação do envolvimento do seio cavernoso, nos estudos pré-operatórios e nos exames com fase dinâmica em que a imagem é adquirida durante a injeção intravenosa do meio de contraste, aumentando a sensibilidade do estudo de microadenomas, que se apresentam mais evidentes durante o primeiro minuto de injeção[11].

Os achados normais incluem (Figura 4):

- Cavidade selar com morfologia e dimensões normais.
- Adeno-hipófise com morfologia característica e comportamentos de sinal e contrastação homogêneo. O sinal é intermediário em T1, semelhante ao do córtex cerebral; em T2 apresenta-se também com sinal intermediário. As dimensões normais do parênquima glandular são próximas às identificadas na tomografia computadorizada: em crianças menores de 1 ano de idade, de 2 a 6 mm de altura[12]; abaixo dos 10 anos de idade, menor que 6 mm de altura.

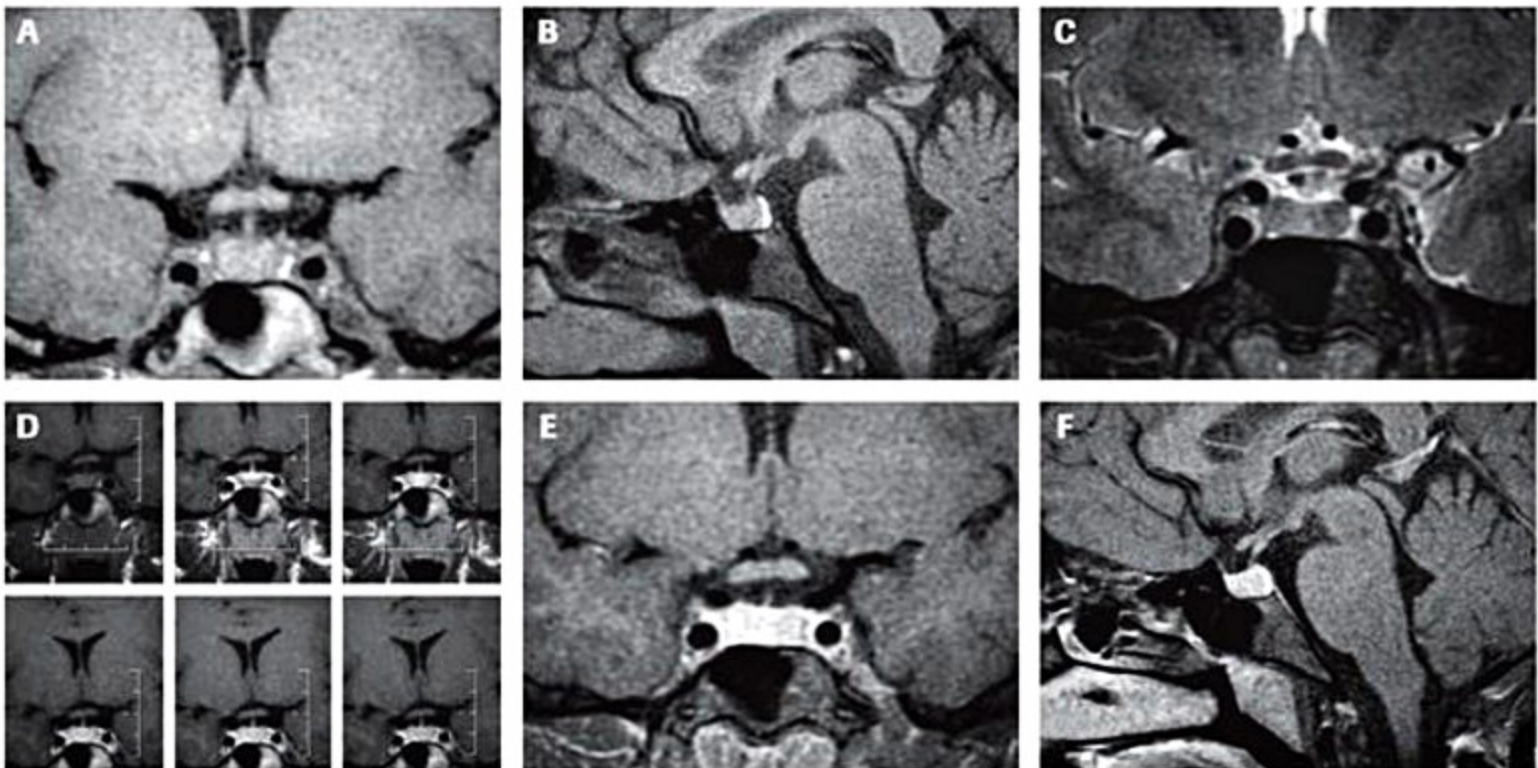



Figura 4. (A) Aspecto habitual da sela e hipófise em T1, sem contraste no plano coronal. (B) Imagem no plano mediano sagital: observar a região de hipersinal da neuro-hipófise e haste centrada. (C) Imagem coronal em T2. (D) Sequência dinâmica pós-contraste – observe o progressivo realce do parênquima. (E) e (F) Realce homogêneo pós-contraste.

- Haste hipofisária centrada, mediana com discreta angulação craniocaudal póstero-anterior, observando-se contrastação homogênea. É possível observar com grande frequência o recesso infundibular do III ventrículo.
- Cisterna suprasselar livre.
- Quiasma óptico com topografia, morfologia e sinal normais. O quiasma é denominado pré-fixado se sua topografia é anterior ao infundíbulo e pós-fixado se posterior a ele. Mede de 3 a 6 mm de altura e 9 a 18 mm de largura.
- Regiões hipotalâmicas que se apresentam com sinal semelhante ao restante do parênquima encefálico.
- Seios cavernosos: com contrastação intensa e heterogênea, pode-se identificar, em seu interior, os nervos cranianos no sentido crânio-caudal: III, IV, VI, V1 e V2, e sem contrastação, o VI nervo medial a V1.
- Seios esfenoidais com morfologia e aeração normais.

Lesões selares e suprasselares

Adenomas

Os adenomas hipofisários são lesões relativamente comuns e, em geral, são classificados nos estudos por imagens em microadenomas ou macroadenomas (menores ou maiores que 1 cm). Também são clinicamente classificados em funcionantes ou não-funcionantes, de acordo com as características de secreção hormonal. Em geral, os adenomas apresentam sinal intermediário ou baixo em T1 e variável em T2. Em até 85% dos casos, eles podem ser identificados sem o uso do meio de contraste paramagnético, porém, particularmente nos microadenomas e na doença de Cushing, a injeção de quelatos de gadolínio e estudos dinâmicos com aquisições sucessivas no primeiro minuto após a injeção melhoram sensivelmente a acurácia do método. Os adenomas costumam apresentar impregnação menor que o restante do parênquima glandular, apresentando ou não homogeneização nas imagens adquiridas tardiamente (Figura 5).

Os macroadenomas costumam ser facilmente identificados, porém apresentam aspecto mais variável de sinal, associado à presença de áreas císticas, de liquefação ou de focos hemorrágicos em seu interior e, raramente, calcificações. Em alguns casos, isso pode dificultar o diagnóstico diferencial entre um adenoma e outras lesões expansivas, como craniofaringiomas.

Os achados de imagem mais importantes nos microadenomas são:

- Lesão expansiva intrasselar com aspecto sólido causando algum grau de efeito de massa sobre o parênquima adjacente.
- Abaulamento do contorno glandular superior na região da lesão.
- Presença de infradesnivelamento do soalho selar na região da lesão.
- Desvio da haste hipofisária para o lado oposto à lesão ou, em algumas situações, particularmente quando a lesão está próxima ao soalho selar, o desvio pode apontar para a lesão.

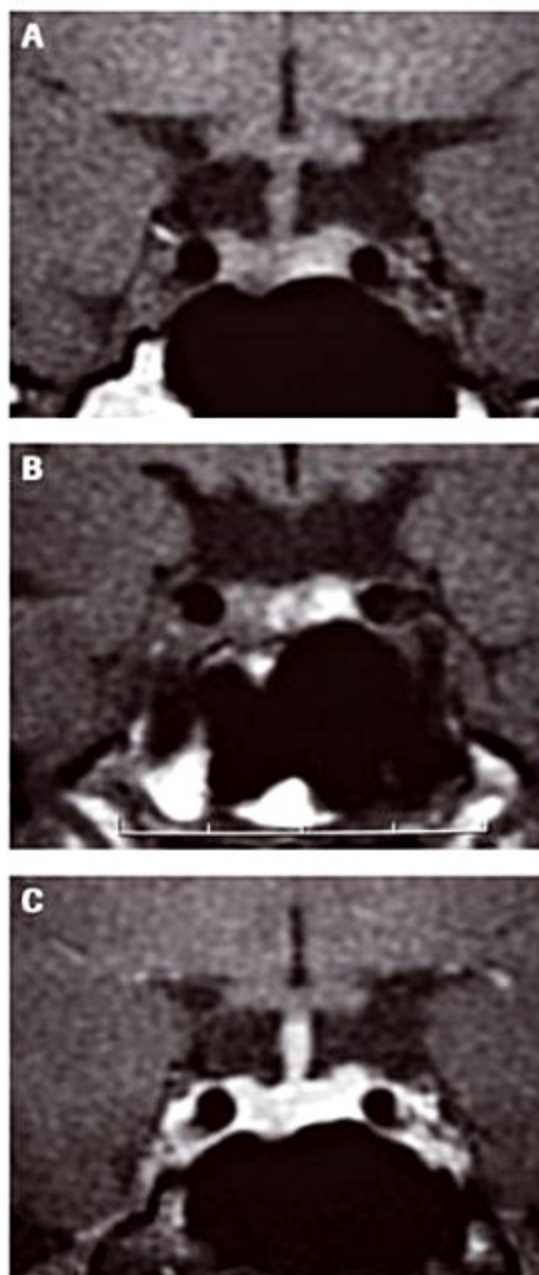



Figura 5. (A) Aquisição coronal T1 pré-contraste. Pequena lesão com hipossinal em T1 associada a infradesnivelamento do soalho selar à direita. (B) Série pós-contraste dinâmica evidencia contrastação heterogênea com lesão menos contrastante na região do infradesnivelamento. (C) Série tardia apresenta homogeneização da contrastação.

Nos macroadenomas:

- Lesão expansiva selar maior que 1 cm (Figura 6) e suprasselar.
- Extensão da lesão para a cisterna suprasselar.
- Presença ou não de efeito de massa sobre o quiasma óptico.
- Presença ou não de efeito de massa sobre as estruturas hipotalâmicas.
- Presença ou não de invasão do seio cavernoso (Figura 7).

Ocasionalmente, a suspeita de apoplexia associada à piora da sintomatologia visual é confirmada com presença de áreas císticas com produtos de degradação da hemoglobina, eventualmente formando nível de debris em uma cavidade no interior da lesão (Figura 8).

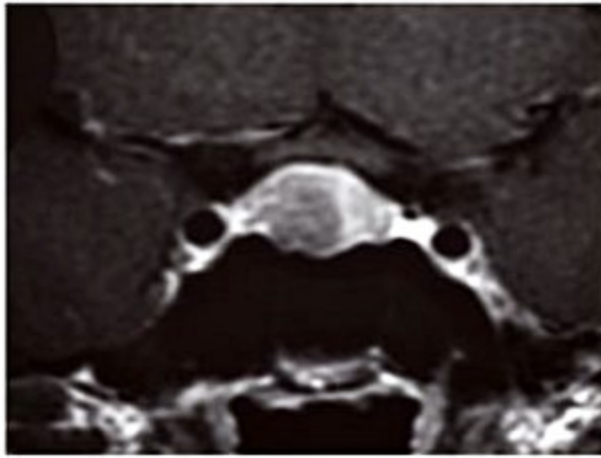



Figura 6. Macroadenoma: série T1 coronal pós-contraste. Observar um nódulo com menor impregnação que o restante do parênquima da adeno-hipófise à direita.

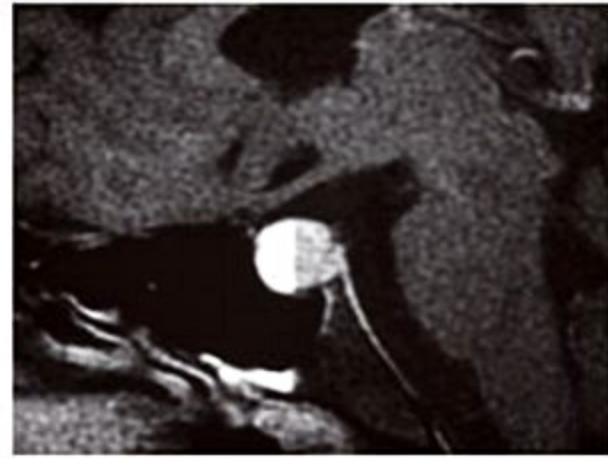



Figura 8. Adenoma com apoplexia: presença de líquido com hipersinal espontâneo em T1 no interior de lesão previamente sólida, com nível de debris em seu interior.

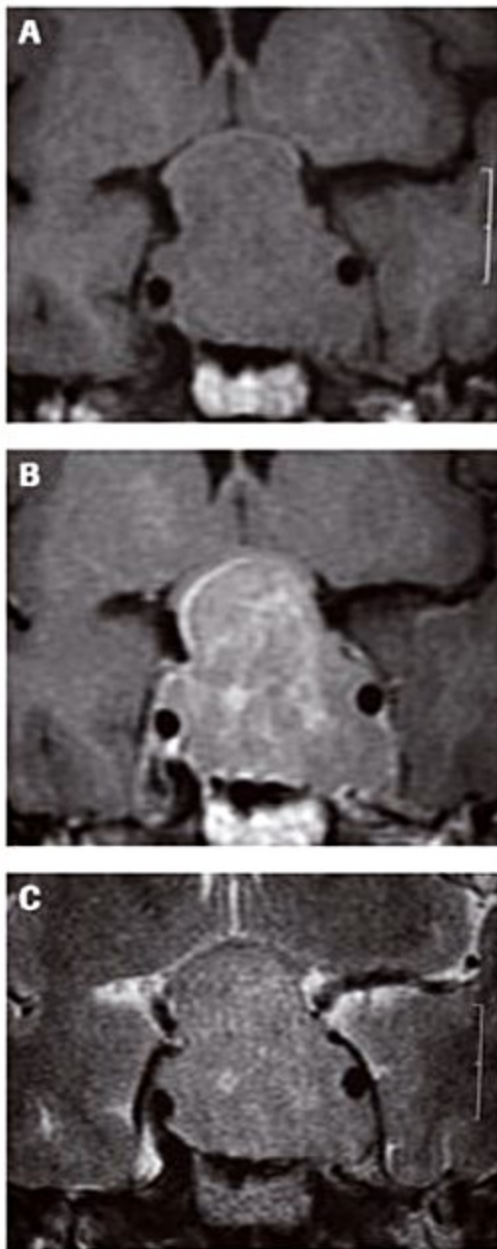



Figura 7. Macroadenoma hipofisário com extensão supra e parasselar. Observar o aspecto de abaulamento dos seios cavernosos com a lesão atingindo a linha intercarotídea lateral. Há marcado efeito de massa sobre o quiasma óptico. (A) T1 pré-contraste. (B) T1 pós-contraste. (C) T2.

O carcinoma hipofisário primário é um achado raro, com diagnóstico dependente do achado de lesões metastáticas.

Cisto da bolsa de Ratke

Representa lesão não-neoplásica que, contudo, pode apresentar efeito de massa sobre estruturas adjacentes, como vias ópticas. Pode causar hipopituitarismo ou *diabetes insipidus.*

Apresenta-se como imagem nodular bem delimitada com intensidade de sinal variável à RM, com conteúdo cístico ou proteináceo, podendo ter sinal intermediário, baixo ou alto em T1 e alto em T2 (Figura 9). Geralmente não apresenta realce significativo pelo meio de contraste, podendo ocasionalmente apresentar discreto realce periférico associado a parênquima adjacente comprimido. O principal diagnóstico diferencial é craniofaringioma intrasselar.

Craniofaringioma

Os craniofaringiomas são neoplasias verdadeiras da região hipotálamo-hipofisária. Também são derivados de remanescentes da bolsa de Ratke. Geralmente apresentam-se como lesões suprasselares (Figura 10). Embora benignos, seu comportamento expansivo acarreta alterações visuais e pan-hipopituitarismo. O efeito de massa pode causar hidrocefalia, cefaleia e rebaixamento do nível de consciência. Os achados de imagem mais característicos são:

- Lesão expansiva suprasselar ou selar.
- Áreas com comportamento de sinal cístico, muitas vezes apresentando hipersinal espontâneo em T1 e em T2.
- Presença de áreas nodulares sólidas periféricas, geralmente com realce pelo meio de contraste.
- Calcificações são características, porém mais bem visualizadas em exames de TC.
- O estudo por imagem tem papel importante não apenas na avaliação pré-operatória como nos estudos evolutivos pós-operatórios, pois a ressecção total das lesões nem sempre é possível.

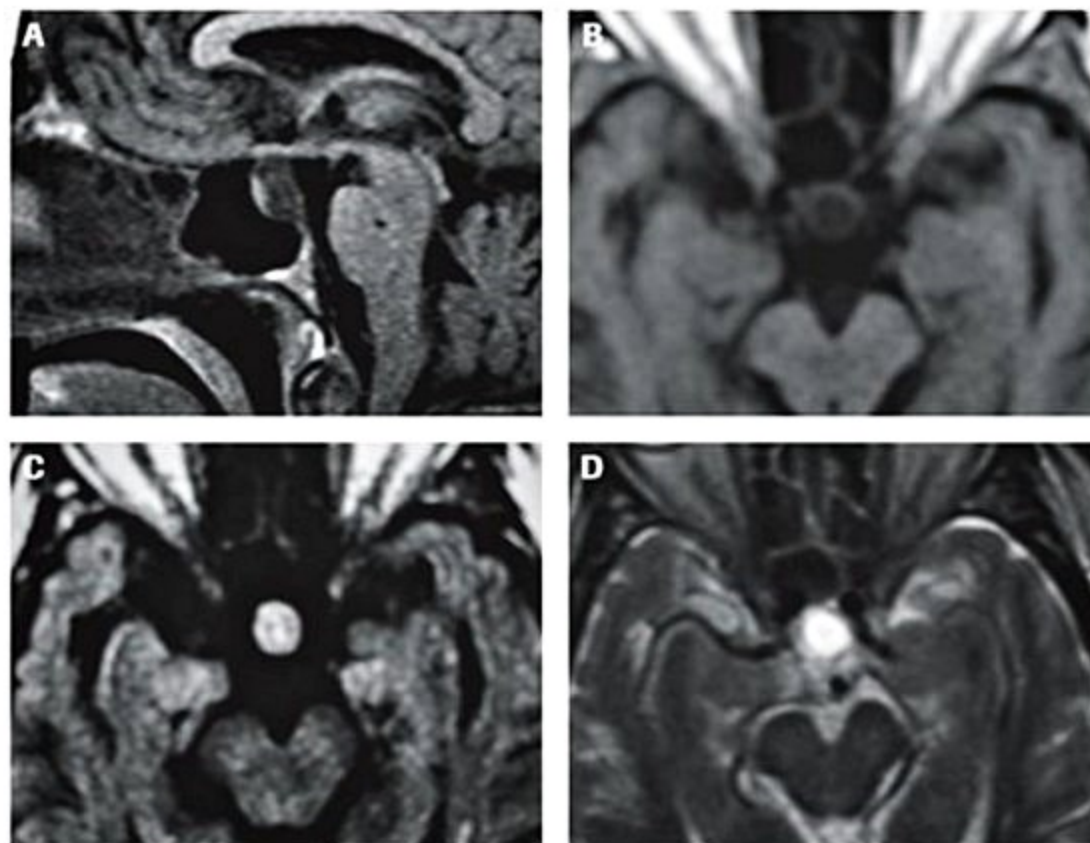



Figura 9. Cisto da bolsa de Ratke. (A) e (B) Sagital e axial T1 sem contraste. Lesão com hipossinal, bem delimitada, posterior à haste. (C) Axial FLAIR demonstra sinal alto no conteúdo do cisto. (D) Axial T2 evidencia alto sinal do conteúdo da lesão.

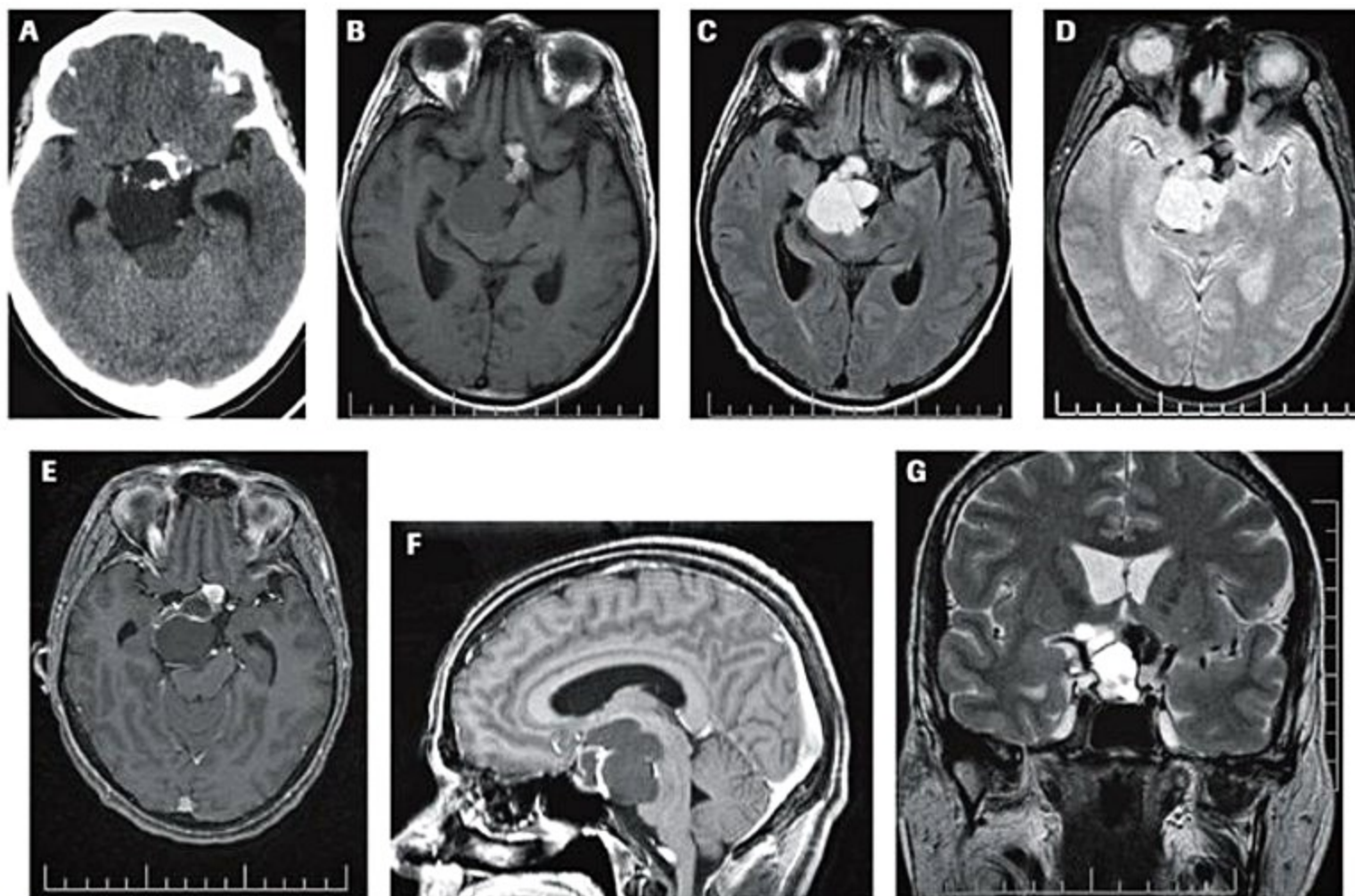



Figura 10. Craniofaringioma. (A) TC de crânio sem contraste evidencia volumosa lesão mista selar e suprasselar com áreas císticas, nodulares, sólidas e calcificações. (B) Axial T1 sem contraste. As áreas císticas têm sinal intermediário/baixo e as sólidas, intermediário/alto. (C) Axial FLAIR. As áreas císticas têm sinal intermediário/alto. (D) Sequência T2*. As áreas de calcificação apresentam abolição de sinal. (E) Axial T1 pós-contraste. Observe focos de realce murais nas porções sólidas. (F) Sagital T1 pós-contraste. Efeito de massa da lesão sobre ponte e hipotálamo. (G) T2 coronal.

Neuro-hipófise ectópica

Anomalia congênita na qual a imagem da neuro-hipófise, comumente apresentando alto sinal em T1, apresenta-se acima da cavidade selar, posterior à haste hipofisária ou na superfície inferior do hipotálamo. Geralmente está associada ao hipopituitarismo (Figura 11).

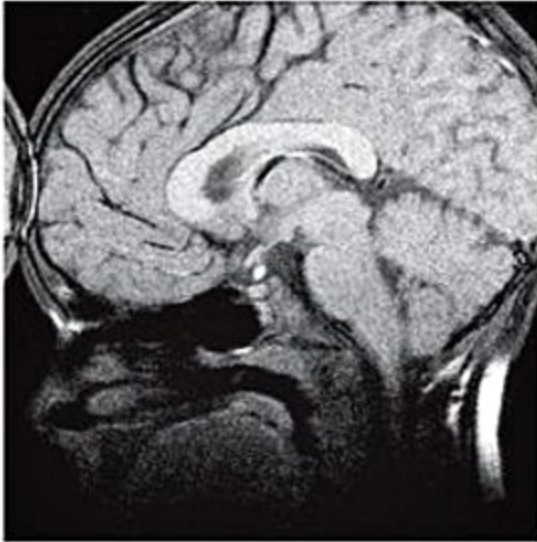



Figura 11. Sagital T1 sem contraste. Aspecto típico de neuro-hipófise ectópica: pequeno ponto espontaneamente brilhante em T1 posterior à haste hipofisária.

Lesões císticas suprasselares

Quatro diagnósticos diferenciais devem ser lembrados na diferenciação das lesões císticas suprasselares:

- Cisto aracnoide: lesão com comportamento de sinal semelhante ao líquido cefalorraquidiano (LCR) em todas as sequências de RM, sem realce pelo meio de contraste e sem restrição difusional (Figura 12).
- Cisto dermoide: é um cisto de inclusão, com o mesmo revestimento do cisto epidermoide, mas existem anexos cutâneos associados, como folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas. O comportamento de sinal é heterogêneo em T1 e T2. Ocasionalmente, apresenta focos de hipersinal espontâneo em T1.
- Cisto epidermoide: representa cisto de inclusão, revestido por epitélio escamoso estratificado, preenchido por material de descamação. Apresenta comportamento de sinal característico com baixo sinal em T1, hipersinal em T2, mas diferenciável, por causa do efeito de restrição à difusão da água (Figura 13).
- Cisticerco racemoso: muitas vezes, a forma racemosa da neurocisticercose pode ser indistinguível de outras lesões císticas. Eventualmente, a espectroscopia de prótons pode auxiliar no diagnóstico diferencial por conta da presença de picos de metabólitos anômalos (lactato e succinato).

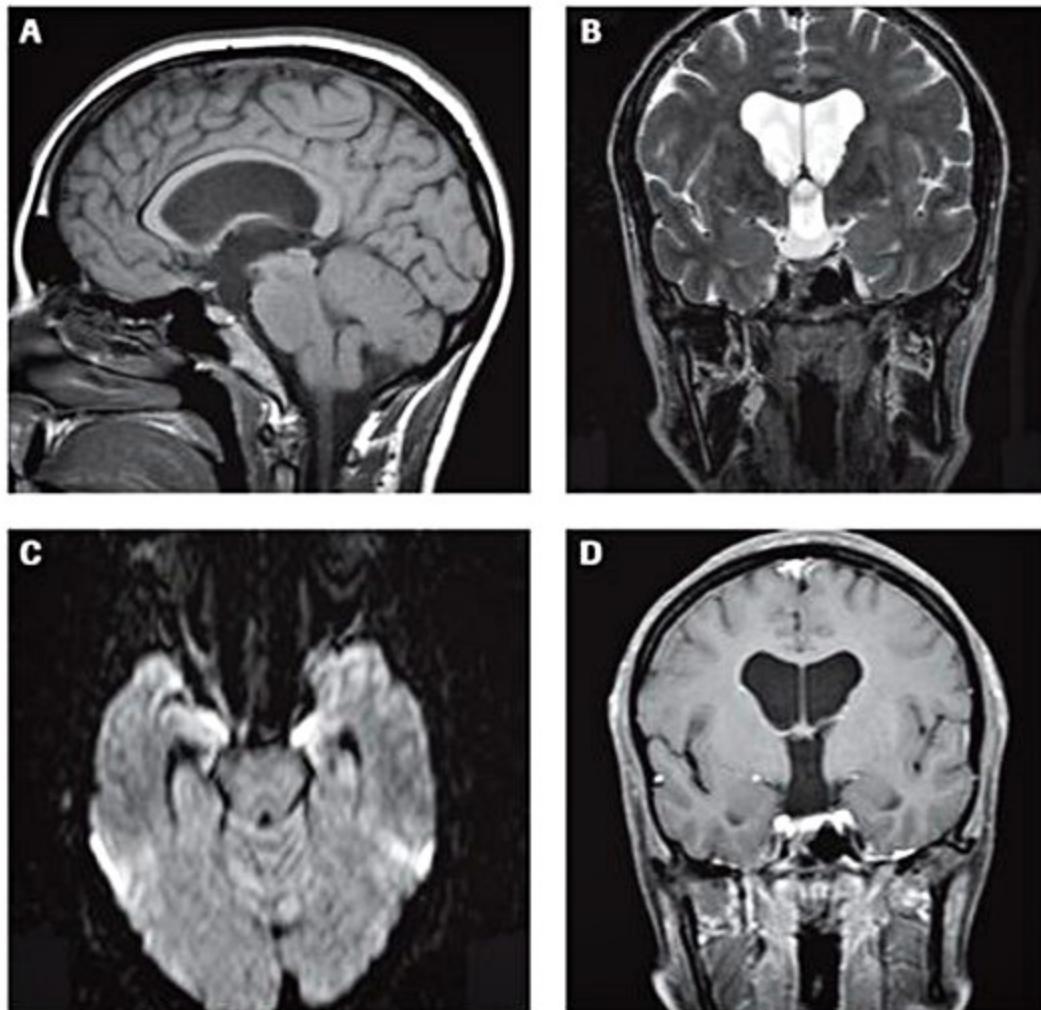



Figura 12. Cisto aracnoide. (A) Sagital T1 sem contraste. (B) Coronal T2. (C) Sequência sensível à difusão não demonstra restrição. (D) Coronal T1 pós-contraste; não se observa realce da lesão.

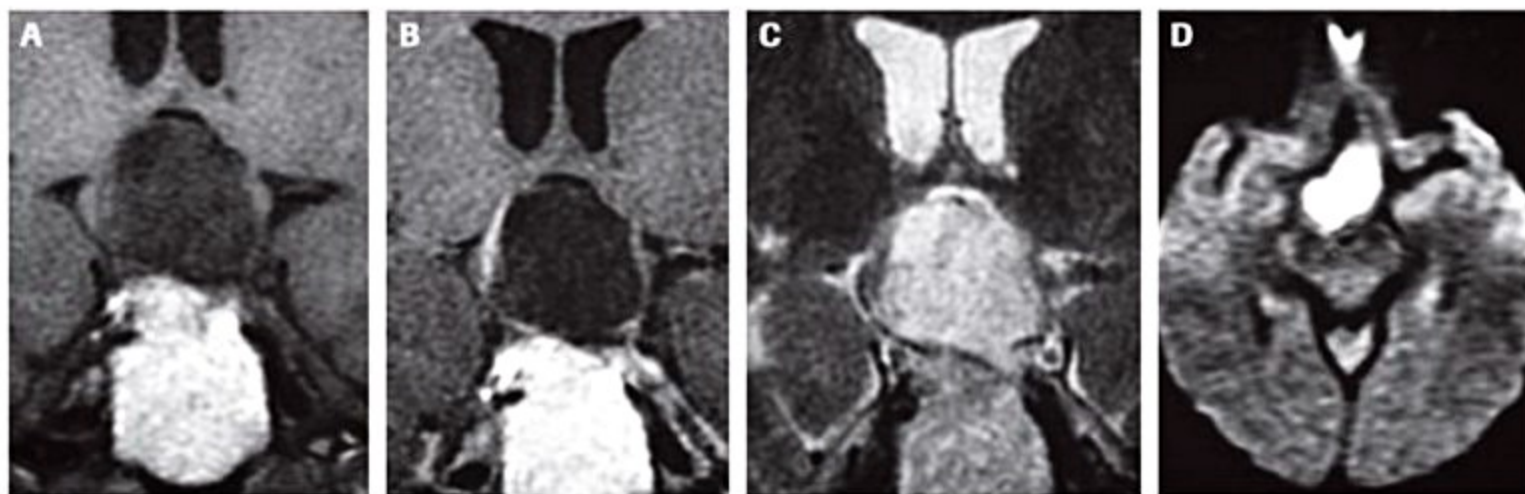



Figura 13. Cisto epidermoide. (A) Coronal T1 pré-contraste apresenta lesão cística suprasselar com sinal discretamente maior que o líquido cefalorraquidiano (LCR). (B) Coronal T1 pós-contraste apresenta discreto realce periférico da lesão. (C) Coronal T2 evidencia hipersinal do conteúdo da lesão. (D) Sequência sensível à difusão mostra restrição difusional evidente das moléculas de água.

Outros achados intrasselares

Hiperplasia fisiológica

Como discutido anteriormente, a hipófise aumenta de volume durante a puberdade e a gestação. Aumento das dimensões e abaulamento do contorno glandular superior podem estar associados à gestação, com normalização em geral após a terceira semana de puerpério (Figura 14).

Sela parcialmente vazia

Sela parcialmente vazia é achado fortuito, sobretudo na terceira idade, associado à invaginação do conteúdo liquórico da cisterna suprasselar para o interior da cavidade selar. O parênquima fica restrito a fino manto junto ao soalho selar. Na grande maioria das vezes, é achado sem significado clínico, porém pode estar associado a alterações pós-cirúrgicas como resultado da evacuação de lesão expansiva (Figura 15).

Figura 14. Coronal T1 sem contraste. Hiperplasia fisiológica em paciente puérpera: aspecto glandular globoso com altura aumentada do parênquima.

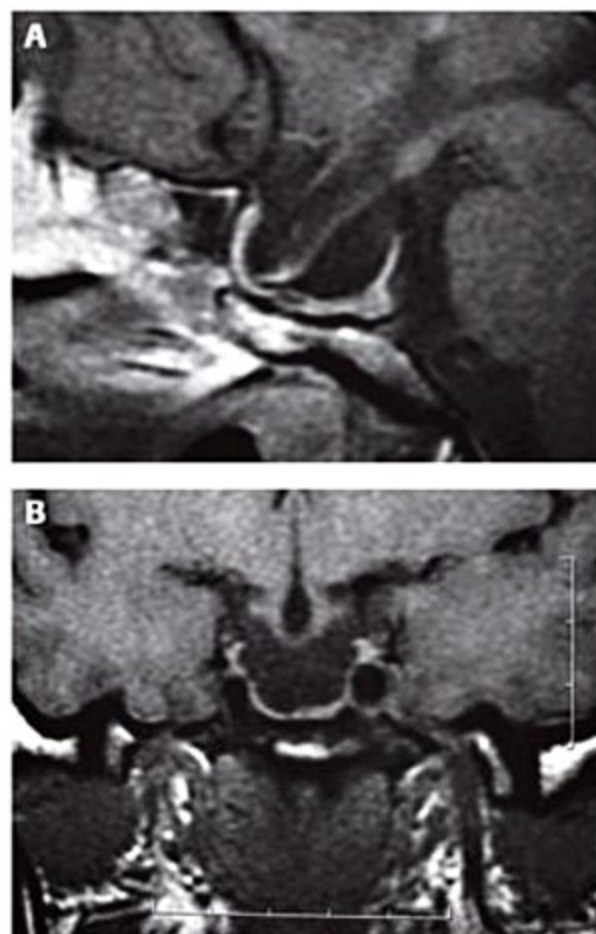



Figura 15. (A) e (B) Sagital e coronal T1 sem contraste. Sela parcialmente vazia. Alargamento selar com insinuação liquórica; parênquima reduzido a fino manto junto ao soalho selar.

Cisto da *pars intermedia*

Também é achado fortuito, representado por pequena imagem com comportamento de sinal cístico junto ou posterior à inserção da haste, sem realce pelo meio de contraste. Como o próprio nome indica, localiza-se na transição entre a adeno e a neuro-hipófise (*pars intermedia*). Assintomático, pode causar dificuldade diagnóstica em casos de suspeita de microadenoma.

Hipofisite

Hipofisite linfocítica é lesão rara; a maioria dos casos é descrita em mulheres. Os achados de imagem são lesão selar ou suprasselar com realce pelo meio de contraste, semelhante a adenoma, porém, às vezes, associada a espessamento da haste (Figura 16).

Hemocromatose

A hemocromatose é uma doença metabólica caracterizada por excesso de ferro, que com o tempo se deposita em vários tecidos, inclusive na hipófise, levando a hipopituitarismo. Na RM, o parênquima é homogeneamente hipointenso nas sequências ponderadas em T2, em virtude da deposição do ferro. (Figura 17)

Lesões hipotalâmicas e parasselares

Hamartomas

Os hamartomas hipotalâmicos ou hamartomas do túber cinéreo geralmente estão associados a síndromes convulsivas e/ou a quadro de puberdade precoce dependente de gonadotrofinas. Localizam-se nas porções posteriores do hipotálamo e, por serem constituídos de componentes celulares semelhantes ao parênquima encefálico, não fazendo parte dos órgãos periventriculares, apresentam sinal semelhante ao parênquima, sem realce evidente pelo meio de contraste. Em geral, são pequenos (menores que 1,5 cm) e sésseis, alguns tendo aspecto pedunculado (Figura 18).

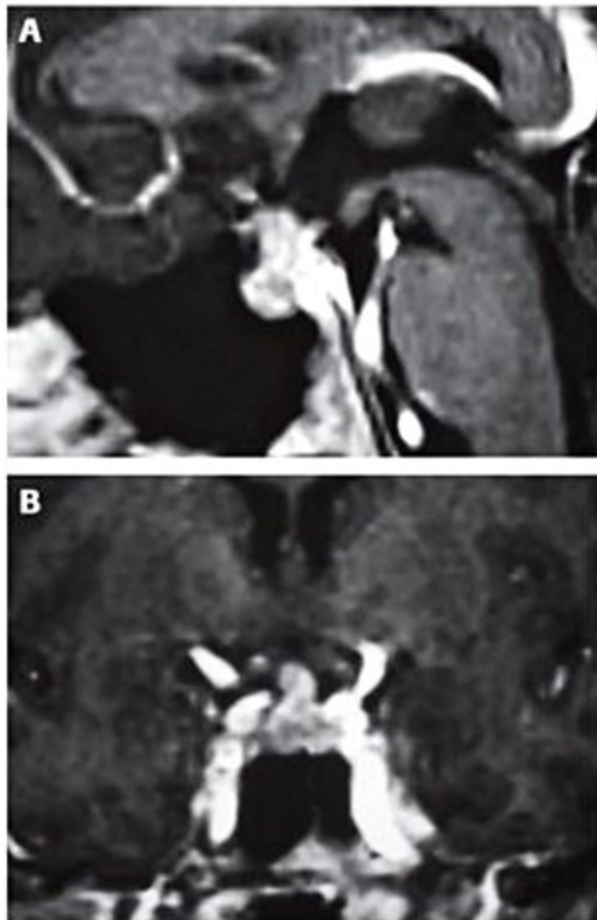



Figura 16. Infundíbulo-hipofisite. (A) e (B) Sagital e coronal T1 pós-contraste evidencia aumento de volume hipofisário e espessamento de haste em paciente com hipopituitarismo.

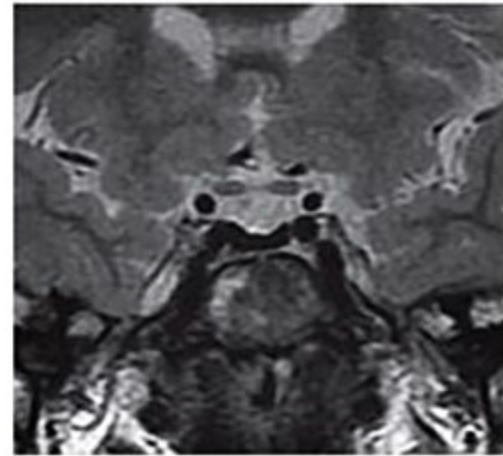



Figura 17. Coronal T2. Hemocromatose. Notar o exuberante hipossinal homogêneo da adeno-hipófise, relacionado ao depósito de ferro.

Gliomas

Os gliomas hipotalâmicos e de vias ópticas são de grande importância. Têm incidência não desprezível (cerca de 3% dos tumores cerebrais), predominando na infância e na juventude. Podem estar associados à neurofibromatose tipo I. Podem ser astrocitomas e glioblastomas, sendo os astrocitomas pilocíticos o achado mais comum.

O aspecto de imagem é de lesões expansivas com sinal intermediário em T1, alto sinal em T2 e realce variável, raramente apresentando calcificações. Caracteristicamente, localizam-se na cisterna suprasselar e, eventualmente, apresentam áreas císticas. Podem ser indistinguíveis de outras lesões hipotalâmicas (Figura 19).

Germinomas

Germinomas, teratomas e coriocarcinomas de linha mediana são notoriamente incidentes na região da pineal,

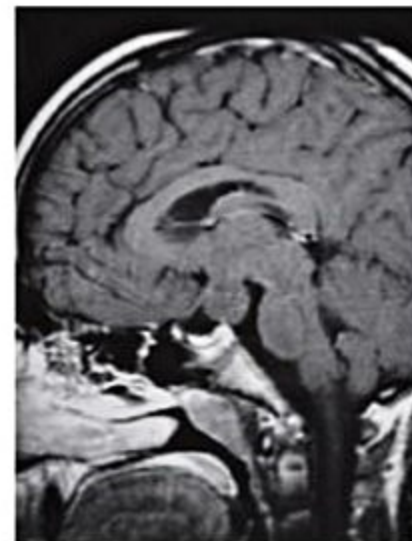



Figura 18. Sagital T1 sem contraste: volumoso hamartoma de tuber cinéreo.

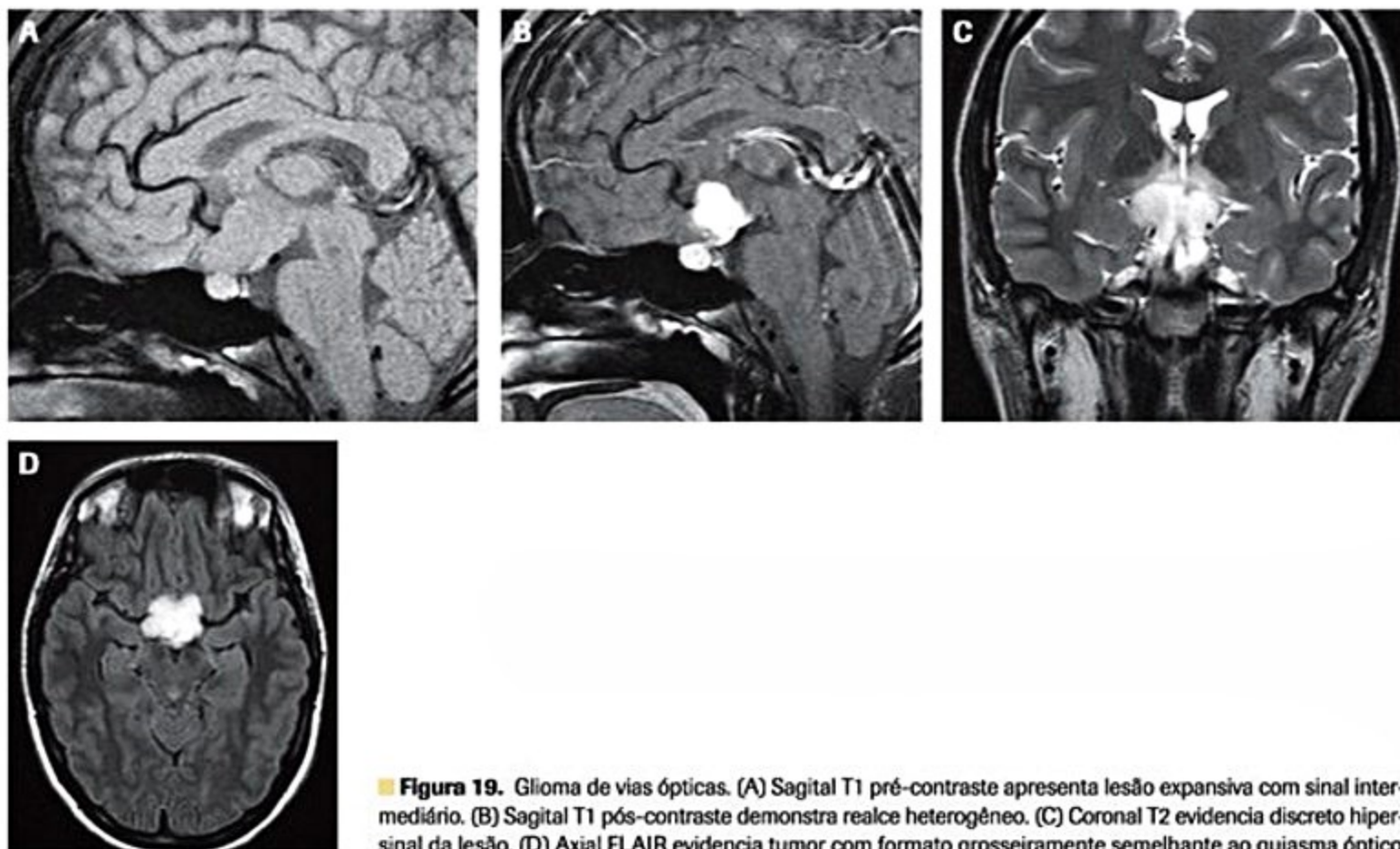



Figura 19. Glioma de vias ópticas. (A) Sagital T1 pré-contraste apresenta lesão expansiva com sinal intermediário. (B) Sagital T1 pós-contraste demonstra realce heterogêneo. (C) Coronal T2 evidencia discreto hipersinal da lesão. (D) Axial FLAIR evidencia tumor com formato grosseiramente semelhante ao quiasma óptico.

podendo também apresentar-se nas regiões suprasselar e hipotalâmica, não sendo incomum a apresentação simultânea nos dois sítios. Apresentam maior incidência na infância e têm características de sinal intermediário em T1, discreto hipersinal em T2 e intenso realce pós-contraste. O aspecto infiltrativo da lesão e a presença de disseminação pelos espaços liquóricos também são sugestivos do diagnóstico (Figura 20).

Metástases

As metástases para a região hipotálamo-hipofisária podem ser indistinguíveis dos adenomas, embora seja mais comum apresentarem aspecto infiltrativo e presença de edema do parênquima encefálico adjacente. Devem ser suspeitadas na presença de sintomatologia de *diabetes insipidus* com história de neoplasia concomitante. Geralmente são associadas a neoplasia mamária, de trato gastrintestinal e de próstata (Figura 21).

Meningeomas

Meningeomas são neoplasias extra-axiais bastante comuns, com grande incidência nas regiões do plano esfenoidal e parasselar, sobretudo clinoides anteriores, diafragma selar e *clivus* (Figura 22).

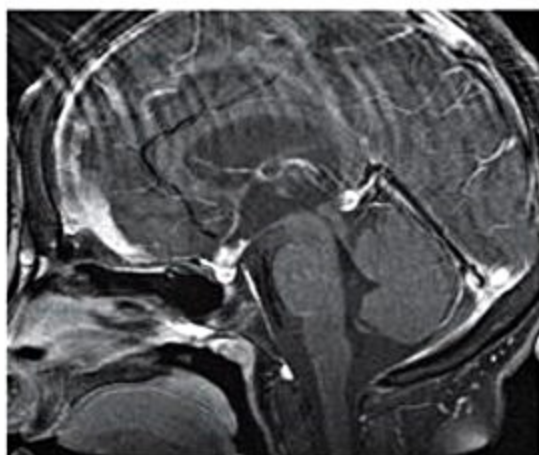



Figura 20. Germinoma. Sagital T1 pós-contraste: paciente com 5 anos de idade apresentando lesão suprasselar, infundibular e pineal com intenso realce pelo meio de contraste.

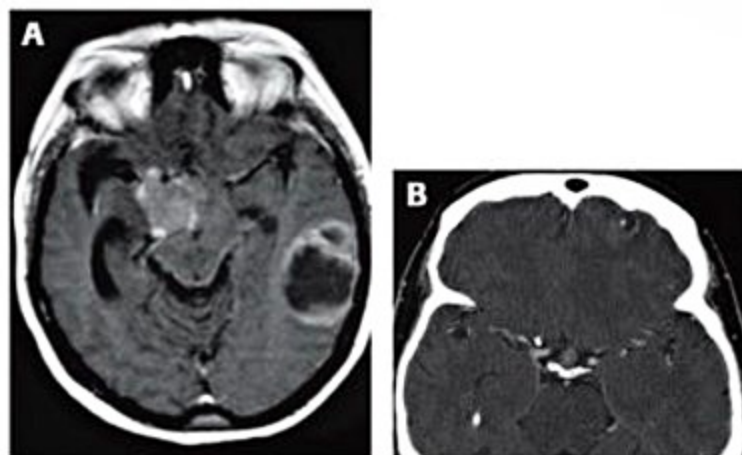



Figura 21. (A) Axial T1 pós-contraste: lesões metastáticas de carcinoma de mama. (B) Tomografia computadorizada pós-contraste: metástase em haste hipofisária.

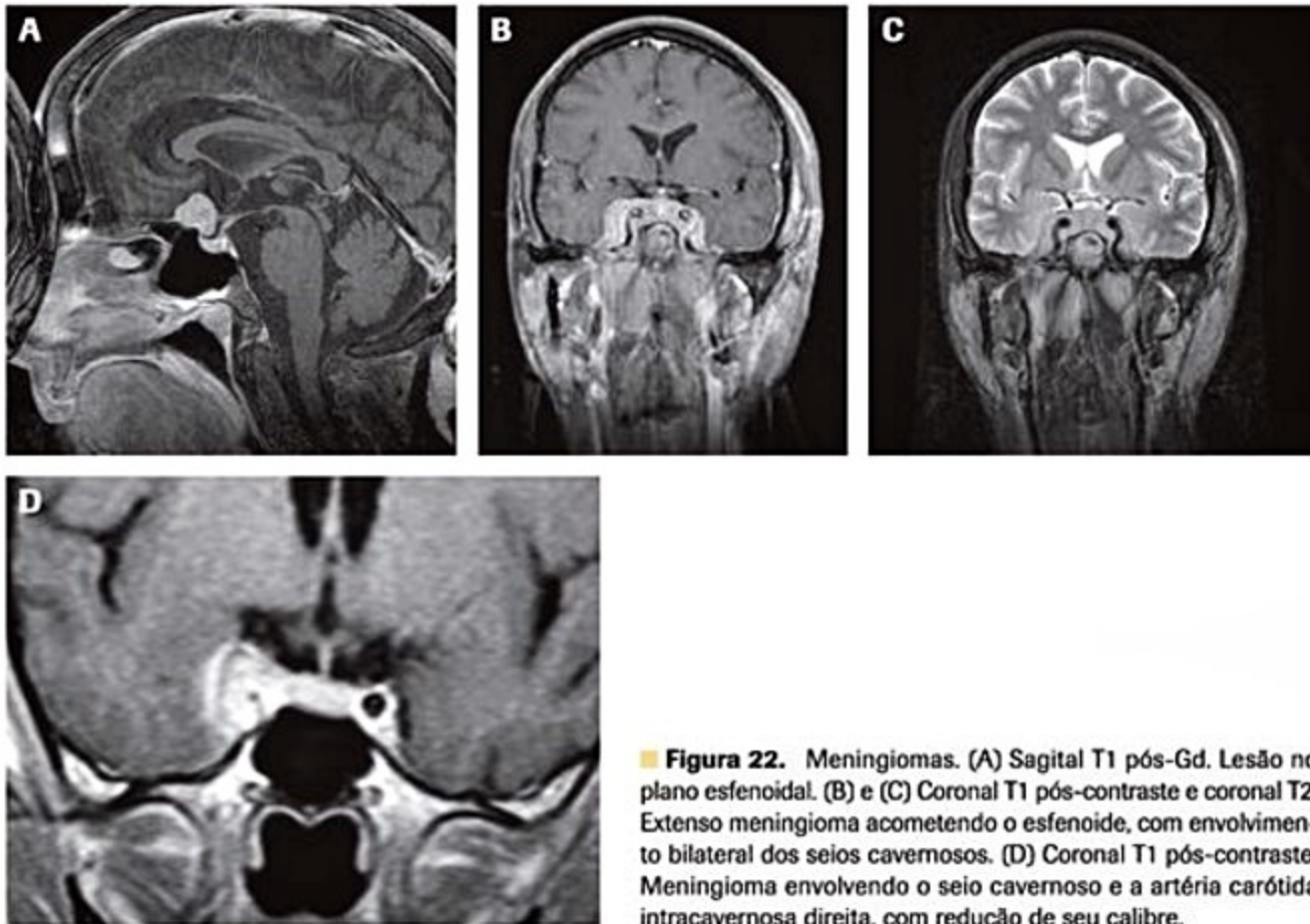



Figura 22. Meningiomas. (A) Sagital T1 pós-Gd. Lesão no plano esfenoidal. (B) e (C) Coronal T1 pós-contraste e coronal T2. Extenso meningioma acometendo o esfenoide, com envolvimento bilateral dos seios cavernosos. (D) Coronal T1 pós-contraste. Meningioma envolvendo o seio cavernoso e a artéria carótida intracavernosa direita, com redução de seu calibre.

À imagem por RM, são isointensos ao parênquima encefálico em T1 e discretamente hiperintensos em T2 com realce pelo meio de contraste, bastante evidente e que pode se estender à dura-máter adjacente. Podem apresentar calcificações internas e espessamento da tábua óssea subjacente, identificados pela TC. No comprometimento do seio cavernoso, o diagnóstico diferencial com adenoma torna-se eventualmente difícil. Há relatos de que o envolvimento com redução dos diâmetros da carótida intra-cavernosa acentue a possibilidade de meningeoma (Figura 22D).

Em alguns casos, a angiografia cerebral pode auxiliar no diagnóstico diferencial quando demonstra contrastação forte e persistente associada à abundante vascularização do tumor.

Cordomas

Cordomas são tumores raros originários de remanescentes da notocorda. Acometem sobretudo a região clival e a transição occiptocervical. Podem produzir sintomatologia endócrina quando invadem a cavidade selar. Classicamente apresentam-se especialmente hiperintensos nas imagens ponderadas em T2 (Figura 23).

Outras lesões hipotalâmicas

A investigação do *diabetes insipidus* pode levar a outros achados de lesões hipotalâmicas ou da haste hipofisária.

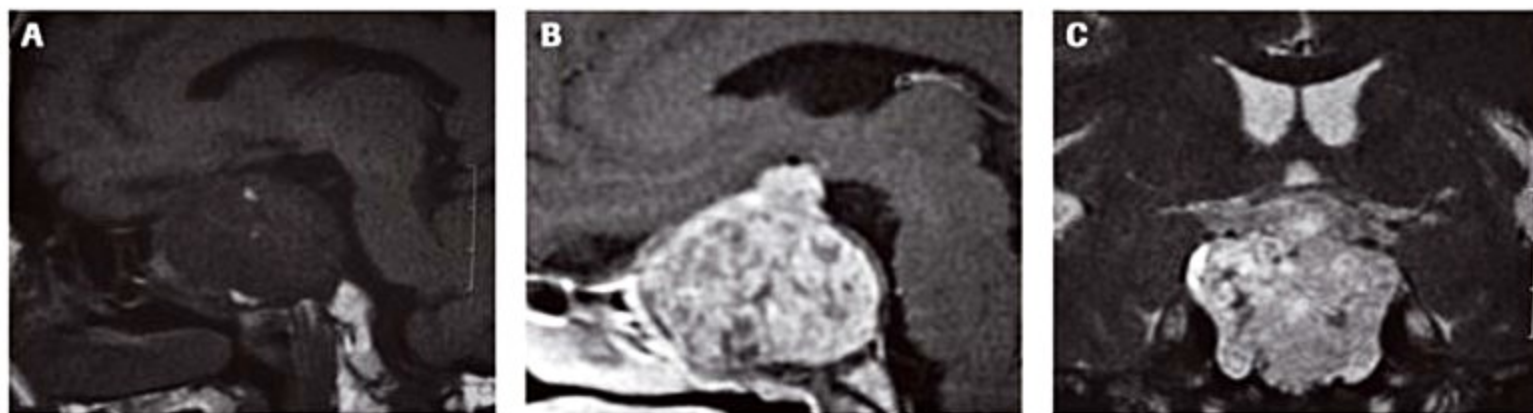
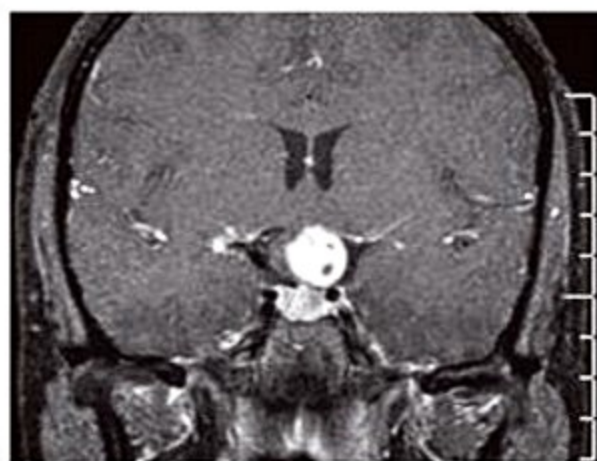
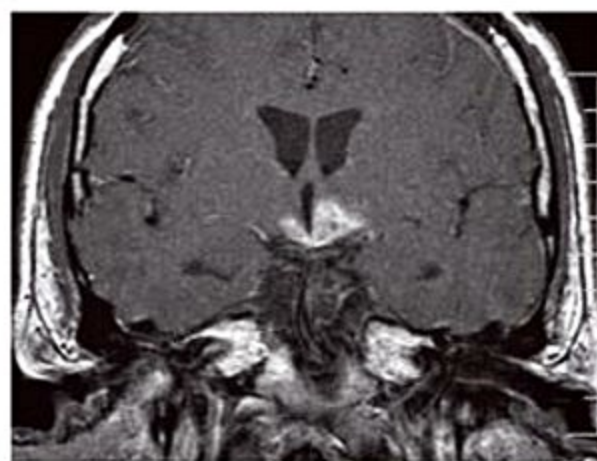
Sarcoidose

Cerca de 0,5 a 1% dos casos de sarcoidose podem cursar com acometimento das regiões selar e suprasselar. A apresentação pode ser apenas espessamento meníngeo local com realce ou imagens verdadeiramente nodulares. O diagnóstico é feito na presença de alterações hipotalâmicas como *diabetes insipidus*, distermias ou alteração de pares cranianos, na vigência de sarcoidose em outros sítios.

Tuberculose

Lesões específicas do sistema nervoso central podem representar até 1/3 das massas de sistema nervoso central em áreas de alta incidência. Os achados mais comuns são semelhantes à meningite, embora tuberculomas com efeito de massa possam ser encontrados (Figura 24).

Histiocitose

Tanto a histiocitose de células de Langerhans quanto histiocitoses não-Langerhans, muito mais raras, podem acometer a hipófise, a haste e o hipotálamo, causando efeito de massa, espessamento da haste e/ou infiltração hipotalâmica. Geralmente é diagnóstico de exclusão ou associado a quadro de histiocitose em outros sítios, relacionado a sintomas de envolvimento do eixo. Os principais diagnósticos diferenciais são linfoma e tuberculose.

■ **Figura 23.** Cordoma de *clivus*. (A) Sagital T1 sem contraste. (B) Sagital T1 pós-contraste. Observar o aspecto heterogêneo da contrastação. (C) Coronal T2: aspecto heterogêneo da lesão com predomínio de alto sinal.

■ **Figura 24.** Tuberculose: Coronal T1 pós-Gd mostra área nodular de realce na região suprasselar. Existe discreto realce meníngeo associado.

■ **Figura 25.** Linfoma. Coronal T1 pós-Gd evidencia lesão infiltrativa hipotalâmica bilateral com intenso realce.

Linfoma

Infiltração linfomatosa das regiões selar e hipotalâmica também cursa com lesão infiltrativa ou massa com sinal intermediário em T1 e intermediário ou discretamente alto em T2, com realce pelo meio de contraste geralmente intenso. O achado de outras lesões ou realce leptomeníngeo aumenta a suspeição diagnóstica (Figura 25).

Tanicitoma

Uma nova classe de tumores, provavelmente originária dos tanicitos, foi descrita recentemente. Tem comportamento agressivo em crianças e menos agressivo em adultos, com hipossinal em T1 e hipersinal em T2, e intenso realce pelo meio de contraste paramagnético[13].

Considerações finais

Salvo contraindicações, a ressonância magnética é o método de escolha para a investigação da região hipotálamo-hipofisária.

Referências bibliográficas

1. Taybi H, Lachman RS. Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias. 4.ed. St. Louis: Mosby, 1996. p. 666-70.
2. Acheson RM. Measuring the pituitary fossa from radiographs. Brit J Rdiol 1954; 29:76.
3. DiChiro G, Nelson KB. The volume of the sella turcica. Am J Roentgenol 1962; 87:989-1008.
4. Marchiori DM. Clinical imaging. St. Louis: Mosby, 1999. p.224.
5. Moeller T. Achados normais em radiologia. Revinter: Rio de Janeiro, 2002. p.34-5.
6. Auffermann W, Gust S. Radiography. In: Higgins CB, Auffermann W, eds. Endocrine imaging. Stuttgart: Thieme Verlag, 1994. p.16-8.
7. Taylor S. High resolution computed tomography of the sella. Radiol Clin North Am 1982; 20:207-36.
8. Greenberg M. Manual de neurocirurgia. 5. ed. São Paulo: Artmed, 2003. p.422.
9. Grossman RI, Yousem DM. Neuroradiology. 2. ed. St. Louis: Mosby, 2003. p.529.
10. Britton J, Evanson J. Primary tumors of central nervous system. In: Husband JES, Reznek RH. Imaging in oncology. Oxford: Isis Medical Media, 1998. p.562-71.
11. Grossman RI, Yousem DM. Intrasellar lesions. In: Neuroradiology: the requisites. 2. ed. Philadelphia: Mosby, 2003. p.531-63.
12. Cox TD, Elster AD. Normal pituitary gland: changes in size, shape and signal intensity during the first year of life at MR imaging. Radiology 1991; 179:721-4.
13. Lieberman KA, Wasenko JJ, Schelper R, et al. Tanycitomas: a newly characterized hypothalamic-suprasellar and ventricular tumor. Am J Neuroradiol 2003; 24:1999-2004.

Avaliação por Imagem da Glândula Tireoide

36

Maria Cristina Chammas
Osmar de Cássio Saito
Adriana Gonçalves Juliano
Giovanni Guido Cerri

SUMÁRIO

Introdução

A glândula tireoide é um órgão bilobado, encapsulado, localizado na região mediana anteroinferior do pescoço (compartimento infra-hióideo)[1-3].

Cada lobo tireoidiano apresenta forma cônica, sendo o ápice dirigido cranial e lateralmente, enquanto sua base apresenta direção medial e anterior. Os dois lobos tireoidianos estão unidos medial e inferiormente pelo istmo, situado abaixo da cartilagem cricoide. Um lobo extra, o lobo piramidal, pode estar presente em cerca de 30% da população. As dimensões normais da glândula variam de indivíduo para indivíduo em função de sexo, peso, altura e superfície de área corpórea. Este último é responsável por uma variação de até 44% no volume da tireoide[4]. Com base nas medidas tomadas pelo exame de ultrassonografia, tomografia e cintilografia, pode-se estimar o volume da glândula. Entretanto, é a ultrassonografia o exame particularmente importante para o diagnóstico de bócio, por ser um método sensível, rápido e barato. Este cálculo do volume da glândula é realizado assumindo-se cada lobo e o istmo como figuras de morfologia elíptica. Assim, estima-se a fórmula geométrica do volume elipsoide: $D1 \times D2 \times D3 \times 0{,}523$[1,2] (Figura 1). O volume total da glândula resulta da somatória do volume de cada um dos lobos e do istmo, e o seu peso varia de 6 a 16 g no indivíduo adulto normal.

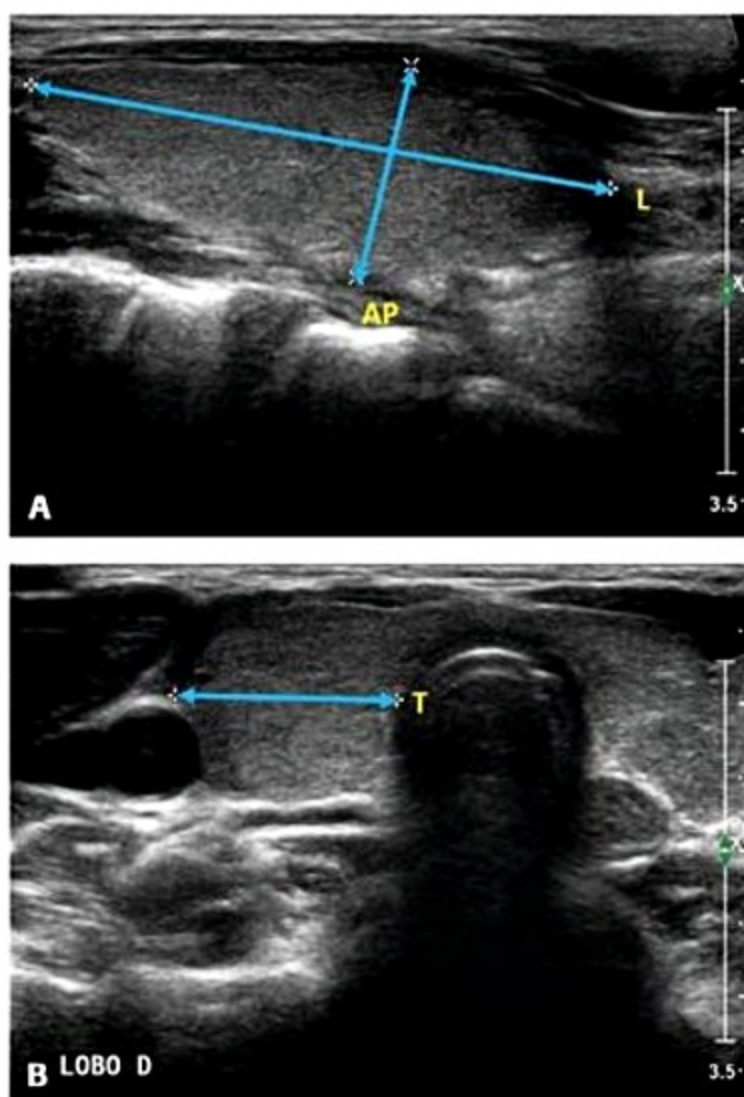



Figura 1. (A) A avaliação biométrica da tireoide é feita obtendo-se o maior eixo do lobo (neste caso, o lobo direito), o longitudinal (L). Neste plano, obtém-se também o diâmetro anteroposterior (AP), mensurado na porção mais espessa da glândula. (B) Na sequência, realiza-se uma rotação de 90° no transdutor, obtendo-se o plano transverso do lobo direito, e, na porção mais espessa, mede-se o eixo transverso (T). Utilizando-se a fórmula do volume, tem-se: volume = $L \times AP \times T \times 0{,}523$.

Várias são as alterações que podem acometer a tireoide. Ressaltam-se as doenças nodulares, as alterações congênitas e as doenças inflamatórias (agudas, subagudas e crônicas). Na grande maioria dos casos, a primeira manifestação clínica é o aumento localizado do pescoço, sendo que este pode corresponder a um bócio, nódulo tireoidiano ou conglomerado ganglionar. Todos eles serão facilmente avaliados pelos métodos de imagem, como ultrassonografia, cintilografia, PET-CT, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Ultrassonografia

A ultrassonografia é geralmente o primeiro método de escolha para avaliação da tireoide[5], é um dos mais utilizados e ferramenta fundamental na avaliação do câncer da tireoide[6]. Trata-se de um método com excelente resolução espacial para estruturas superficiais, de alta sensibilidade e especificidade, baixo custo operacional e não invasivo. Os principais objetivos do exame ultrassonográfico são:

- Identificar a presença do tecido glandular, sua morfologia e características, como volume e homogeneidade do tecido tireoidiano.
- Rastrear e caracterizar nódulos e, seguindo critérios sonográficos, classificá-los em benigno, suspeito ou maligno, destacando aqueles que deverão ser biopsiados.
- Pesquisar nódulo oculto em pacientes em avaliação pré-operatória dessa região ou com maior risco de neoplasia tireoidiana, como indivíduos submetidos à irradiação pregressa da cabeça e do pescoço e portadores de síndrome NEM II.
- Determinar a extensão de tumor maligno.
- Acompanhar pós-operatório, caracterizando possível tumor residual, recorrente ou metastático.
- Guiar punção aspirativa por agulha fina (Paaf)[1,7] e procedimentos terapêuticos minimamente invasivos, como ablação por álcool, *laser* ou por radiofrequência[8].

Nódulo da tireoide

O nódulo da tireoide é uma ocorrência frequente que acomete cerca de 50% da população acima de 50 anos de idade, dos quais apenas 5% são malignos[3,9]. Sua prevalência depende da população estudada e do método empregado para sua identificação. A ultrassonografia é o mais sensível entre os vários métodos empregados na identificação dos nódulos tireoidianos (palpação, cintilografia, tomografia computadorizada e ultrassonografia) e deve ser utilizada como exame inicial em pacientes com um ou mais nódulos. A conduta diante dos nódulos achados incidentalmente, em pacientes assintomáticos, constitui-se num problema clínico e diagnóstico[7,10-12]. Isso ocorre porque: a) apenas 5% dos nódulos da tireoide são malignos; b) 90% dos nódulos malignos achados incidentalmente são carcinomas papilíferos menores que 1,5 cm; c) estudos norte-americanos realizados com autópsias revelaram carcinoma papilífero latente em 5,7 a 13% dos cadáveres, enquanto um trabalho finlandês demonstrou taxa mais elevada, atingindo 36,5%. Ou seja, elevada taxa da população apresenta carcinoma papilífero latente, convive e morre com essa lesão sem diagnóstico e sem morbidade causada por ela. O carcinoma papilífero é um câncer indolente e pouco agressivo na maioria das vezes e apresenta prognóstico quase sempre excelente. É sabido que a cura cirúrgica do carcinoma papilífero é de até 100% nos jovens (com menos de 40 anos), e, nos mais velhos, seu prognóstico de cura depende do tamanho do tumor e de sua extensão[13].

Parâmetros ultrassonográficos

Algumas características ecográficas dos nódulos tireoidianos estão associadas a risco aumentado de câncer[14,15]. Contudo, diferentes estudos demonstraram valores diversos de sensibilidade e especificidade destas características quando avaliadas isoladamente[14]. A partir de estudos de correlação radiopatológica que avaliaram tais características ultrassonográficas de maneira agrupada, várias diretrizes para avaliação dos nódulos tireoidianos foram criadas, com os objetivos principais de prever o risco de malignidade de um dado nódulo e, assim, uniformizar o acompanhamento da doença nodular da tireoide. Não há ainda uma diretriz amplamente aceita, apesar das características ecográficas sugestivas de malignidade serem as mesmas em diferentes diretrizes.

Dentre as características estudadas pela ultrassonografia modo-B, ressaltam-se: a forma (diâmetro anteroposterior ≥ transverso), os contornos, a ecogenicidade, a presença de calcificações (microcalcificações e macrocalcificações), a composição sólida ou mista, e a presença de halo periférico[16]. Outras ferramentas muito utilizadas são o Doppler colorido e elastografia/ARFI.

1) Forma: o formato alongado, em que o diâmetro anteroposterior é maior que o diâmetro transverso (AP/T ≥ 1), é uma característica mencionada por muitos autores como altamente específica para malignidade[14-17]. A explicação seria de que os tumores crescem além dos planos teciduais, enquanto os nódulos benignos tendem a respeitar estes planos e apresentam forma arredondada ou oval (Figura 2).

2) Contornos: os contornos dos nódulos benignos tendem a ser regulares e bem definidos, enquanto nos malignos, geralmente, são irregulares e/ou maldefinidos em relação às regiões adjacentes[3,10,18] (Figura 3).

3) Ecogenicidade: os nódulos tireoidianos podem ser iso, hiper ou hipoecogênicos em relação ao parênquima tireoidiano (Figura 4). Os tumores apresentam maior celularidade e menor quantidade de material coloide, o que resulta em uma disposição celular mais compacta que o tecido tireoidiano – por isso tendem a ser hipoecogênicos[16]. Alguns autores encontram maior especificidade para malignidade se o nódulo for marcadamente hipoecogênico, ou seja, apresentar ecogenicidade menor que o tecido tireoidiano e a musculatura pré-tireoidiana.

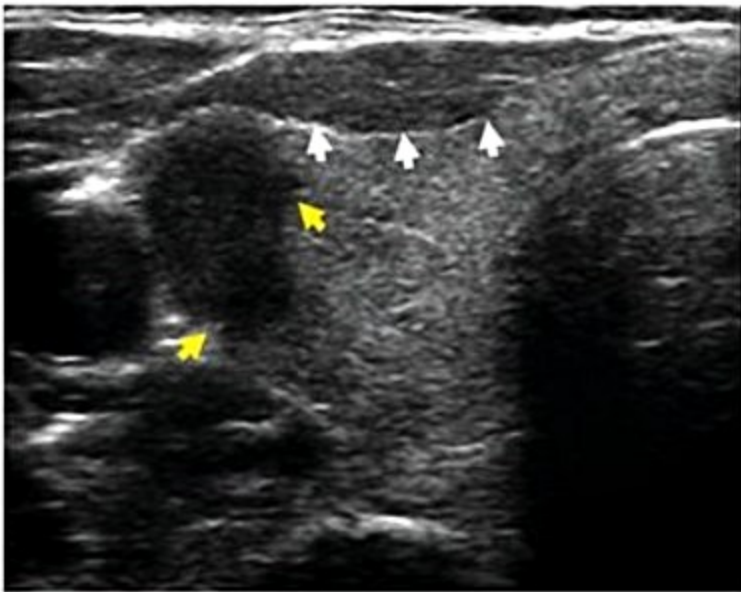



Figura 2. Nódulo sólido, marcadamente hipoecogênico, de contornos irregulares (setas amarelas), apresentando o diâmetro anteroposterior maior que o transverso, com diagnóstico de carcinoma papilífero da tireoide. Nota-se que a ecogenicidade deste nódulo é menor que a do tecido tireoidiano e da musculatura pré-tireoidiana (setas brancas). Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Osmar de Cássio Saito.

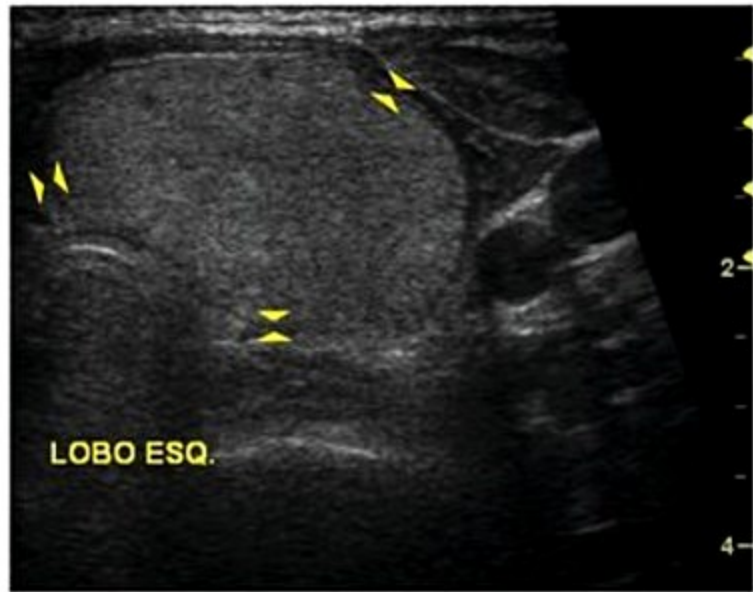



Figura 3. Nódulo sólido hiperecogênico, de contornos regulares, bem definidos por fino halo hipoecoide (cabeças de setas amarelas). Este nódulo apresenta o diâmetro anteroposterior menor que o transverso.

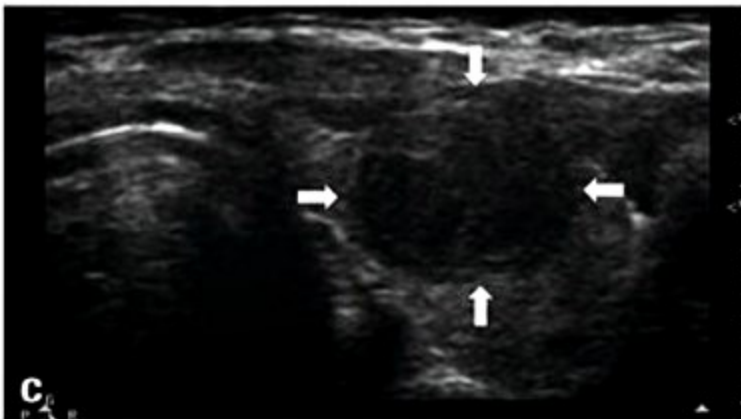



Figura 4. Entre as setas brancas, nódulos sólidos, hiperecogênicos (A), isoecogênicos (B) e hipoecogênicos (C). Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Osmar de Cássio Saito.

Aproximadamente 70% dos nódulos malignos são hipoecogênicos[19], 20% são isoecogênicos e de 1 a 4% são hiperecogênicos[3]. Os nódulos hiperplásicos e adenomatosos tendem a ter a mesma ecogenicidade do tecido tireoidiano ou, por aumento das interfaces entre células e material coloide, serem hiperecogênicos. As lesões isoecogênicas e hiperecogências são predominantemente benignas, entretanto, 20% das lesões benignas são hipoecogênicas[18].

4) Calcificações: as calcificações estão presentes em cerca de 10 a 15% dos nódulos[2]. A morfologia das calcificações está associada à natureza benigna e maligna dos nódulos[3]. Foram descritas como finas ou microcalcificações (≤ 2 mm, acompanhadas ou não de sombra acústi-

ca posterior) ou grosseiras (> 2 mm, apresentando sombra acústica posterior). As calcificações tênues, puntiformes e finas constituem sinal altamente específico de malignidade e estão presentes em 60% dos nódulos malignos. A maioria dos carcinomas papilíferos apresenta esse tipo de calcificação, representando os corpos de psamoma. Os carcinomas medulares também podem exibir calcificações finas, originadas dos depósitos amiloides (Figura 5A). As calcificações grosseiras, densas e amorfas com sombra acústica posterior são frequentes e, geralmente, encontradas nos nódulos benignos, mas também podem ser identificadas nos nódulos malignos. A calcificação periférica denominada "casca de ovo", que corresponde à calcificação fina anelar, era associada exclusivamente a nódulos benignos, porém pode estar presente em tumores benignos e malignos[16,20-22] (Figura 5B).

5) Composição da lesão: uma lesão pode ser sólida ou mista. Os cistos tireoidianos verdadeiros são extremamente raros. Na grande maioria das vezes, com a ultrassonografia de alta resolução, é possível identificar septos, debris e pequenas irregularidades parietais nas lesões aparentemente císticas. Estes nódulos com maior componente cístico representam nódulos adenomatosos que sofreram degeneração ou hemorragia[16] (Figura 6A). Numa lesão predominantemente cística, a presença de componente sólido com aspecto vegetante, microcalcificações e exuberante vascularização deve levantar como diferencial a variante cística do carcinoma papilífero. O padrão espongiforme, no qual múltiplas áreas coloides são separadas por septos, é altamente preditivo de benignidade[14] (Figura 6B). A presença de um foco hiperecogênico com artefato "em cauda de cometa" é indicativa de conteúdo coloide espesso. Este artefato pode estar localizado na parede, em septações internas ou no próprio líquido[19]. A

A

B

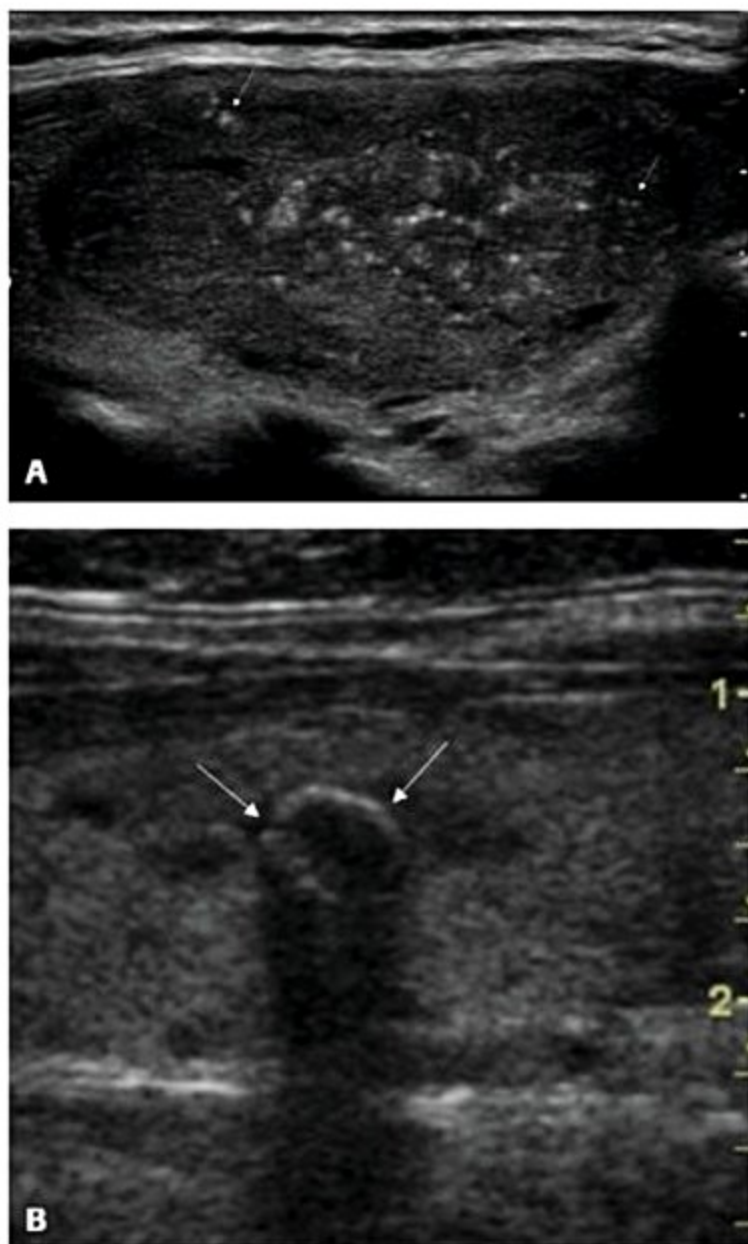



Figura 5. (A) Carcinoma medular com microcalcificaçãoes em seu interior setas. (B) Nódulo com calcificação em casca de ovo.

LOBO DIR.

A

B

LOBO DIR.

C

LOBO DIR. 1/3 INF

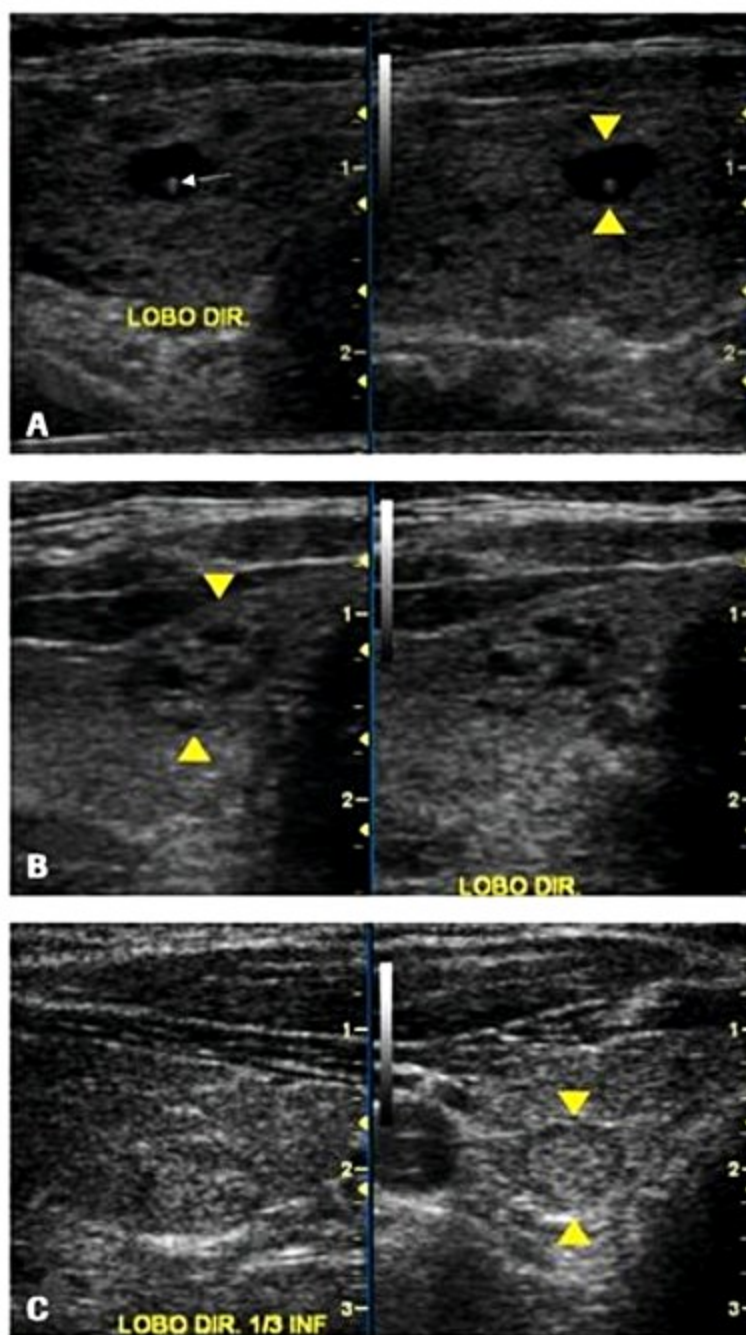



Figura 6. (A) Nódulo predominantemente cístico (setas amarelas) apresentando material coloide com reverberação posterior (artefato em cauda de cometa). (B) Nódulo espongiforme (setas amarelas). (C) Nódulo sólido (setas amarelas).

maioria dos nódulos benignos e malignos é sólida ou predominantemente sólida (Figura 6C), e esta característica isoladamente não auxilia na caracterização dos nódulos[16,23].

6) Halo periférico: o halo periférico sonolucente pode representar vasos sanguíneos, cápsula fibrosa ou compressão do parênquima tireoidiano adjacente. Está presente em cerca de 60 a 80% dos nódulos benignos e em 15% dos malignos. O halo periférico dos nódulos benignos é fino, regular e completo, e nos malignos, é caracteristicamente espesso, irregular e incompleto[3,10,24].

Outras características importantes para o seguimento dos nódulos, como dimensões, número e localização do nódulo no parênquima tireoidiano, devem sempre constar no relatório ultrassonográfico, porém isoladamente não são úteis na diferenciação dos nódulos em benignos ou malignos.

Dúplex-Doppler colorido nos nódulos da tireoide

Vários estudos sugerem que a presença de vascularização periférica está associada à benignidade, e a vascularização central, à malignidade. Sabe-se também que o índice de resistividade (IR) é maior nos nódulos malignos. Portanto, atualmente, o que se considera mais adequado na avaliação dos nódulos, pois aumenta a sensibilidade do estudo, é a associação do padrão de distribuição vascular e o IR[16]. No estudo de Chammas et al.[18], a classificação de vascularização apresentada por Lagalla foi modificada, e se estabeleceram os seguintes padrões de vascularização (Figura 7):

- Padrão I: ausência de vascularização.
- Padrão II: apenas vascularização periférica.
- Padrão III: vascularização periférica ≥ central.
- Padrão IV: vascularização central > periférica.
- Padrão V: apenas vascularização central.

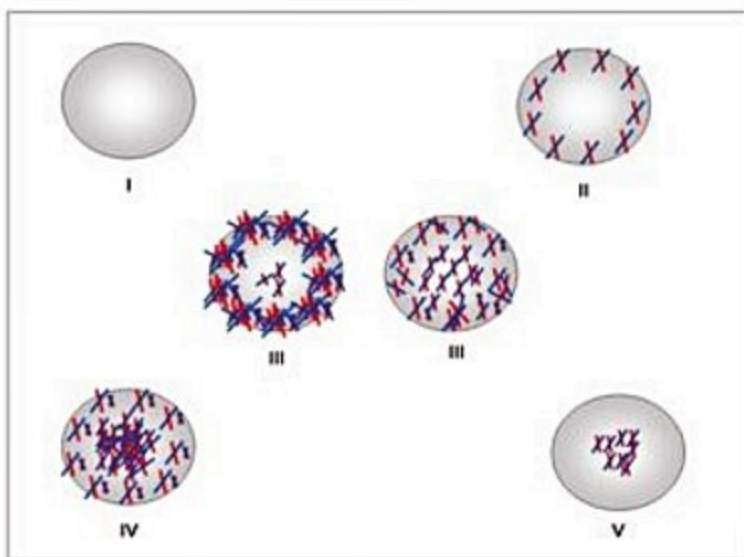



Figura 7. Esquema mostrando Doppler para análise qualitativa da vascularização modificada de Lagalla.
Padrão I = Ausência de vascularização.
Padrão II = Apenas vascularização periférica.
Padrão III = Vascularização periférica maior ou igual à central.
Padrão IV = Vascularização central maior que periférica.
Padrão V = Apenas vascularização central.

De acordo com os resultados desse estudo[18], é possível inferir que a maioria dos nódulos malignos da tireoide apresenta vascularização predominantemente central (padrão IV) ou apenas a presença de fluxo central (padrão V). Os padrões I (ausência de vascularização) e II (vascularização periférica) estavam presentes nos nódulos benignos, e o padrão III (vascularização predominantemente periférica) foi observado com maior frequência nesse mesmo tipo de nódulo.

Os nódulos malignos apresentam índice de pulsatilidade (IP) com média de 1,53 (DP = 0,63) e índice de resistividade (IR) com média de 0,74 (DP = 0,12), valores superiores em relação aos demais grupos e estatisticamente significativos[25]. A alta resistência dos vasos pode ser explicada pela vascularização irregular dos nódulos malignos causada por estenoses, oclusões, aneurismas e fístulas arteriovenosas[18,26].

Como descrito anteriormente, este estudo elaborou uma diretriz para a seleção de nódulos suspeitos utilizando a somatória das diversas características supradescritas.

Elastografia

Uma recente adição como ferramenta para avaliação dos nódulos tireoidianos é a elastografia ou sonoelastografia. Esta técnica, que avalia a elasticidade do tecido, usa a mesma base física da palpação clínica e explora o fato de tumores e outros processos alterarem esta propriedade nos tecidos.

Há dois tipos de sonoelastografia; em um deles, aplica-se uma compressão no tecido a ser estudado (pode ser feita manualmente ou por meio da pulsação de um vaso) e mede-se o deslocamento do tecido no eixo da força aplicada; no outro tipo, o estímulo é feito por impulsos acústicos de alta intensidade, medindo-se a velocidade de propagação de ondas mecânicas perpendiculares ao eixo da força aplicada[27].

Esta metodologia tem sido utilizada na avaliação dos nódulos e alterações difusas do tecido tireoidiano. Alguns trabalhos mostram resultados excelentes, nos quais a elastografia como ferramenta única supera a acurácia da ultrassonografia modo-B na avaliação dos nódulos tireoidianos[28]. Entretanto, há resultados conflitantes e outros trabalhos relatam baixos valores de sensibilidade, especificidade e acurácia[29], levando muitos autores a recomendar a utilização conjunta da elastografia e US modo-B. O procedimento adiciona apenas alguns minutos a mais à avaliação ultrassonográfica e é bem tolerado pelos pacientes (Figura 8).

Classificação das doenças

Há várias formas para classificar as doenças da tireoide. A que se segue divide as doenças em congênitas e adquiridas, e classifica as adquiridas segundo seu padrão histológico[3].

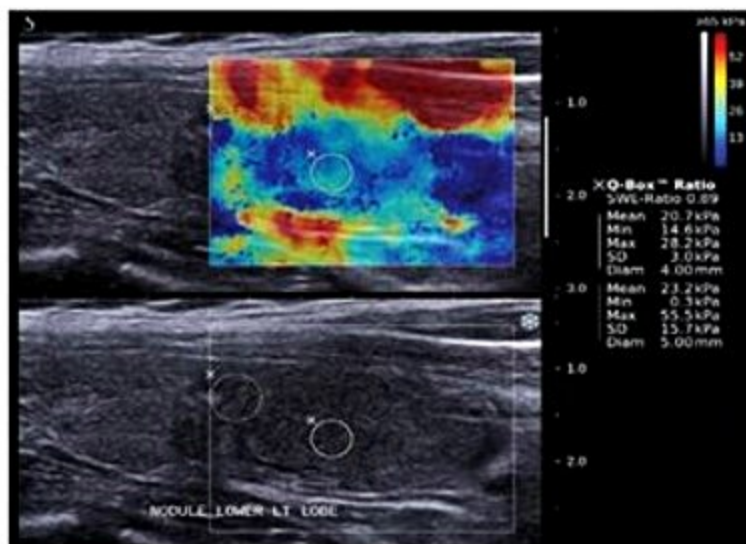



Figura 8. Elastografia – Shear Wave. Nódulo sólido hipoecoide que se mostrou benigno, com mapeamento em azul e valor de elasticidade próximo ao do parênquima (23,2 KPa), igual a 20,7 KPa.

Figura 9. Ultrassonografia mostrando cisto de tireoglosso na linha mediana cervical (setas).

Alterações congênitas

Incluem agenesias (ou hemiagenesias), hipoplasias (total ou parcial) e ectopias. Na agenesia ou na hipoplasia, o principal sintoma é o hipotireoidismo. A ultrassonografia é um excelente método na avaliação das dimensões reduzidas ou ausência do lobo em relação ao lobo contralateral[30].

1) O tecido tireoidiano ectópico resulta da migração aberrante da glândula, e pode ser encontrado desde a região lingual, região cervical, intratorácica e até em localização intracardíaca. A forma mais comum de ectopia é a tireoide lingual, que ocorre em 90% dos casos. O tecido ectópico se apresenta com morfologia arredondada ou ovoide, com contornos bem definidos, textura homogênea, similar ao parênquima glandular tópico normal, mas bastante vascularizada ao Doppler[1,3].

2) Os cistos do ducto tireoglosso representam a tumoração congênita cervical mais comum da infância, depois das linfonodomegalias inflamatórias. Resultam da persistência de tecido epitelial entre a tireoide e sua origem. Tipicamente, são lesões uniloculadas, bem definidas, apresentando cápsula fina[2,31,32]. Em geral, estão localizados na linha média do triângulo anterior, mas podem ser levemente paramedianos (Figura 9).

Alterações adquiridas

São classificadas de acordo com os padrões histológicos. Esta classificação apresenta maior congruência com os aspectos de imagem e será seguida para a descrição dos padrões ultrassonográficos das patologias tireoidianas.

Tireoidites

As tireoidites estão divididas em agudas, subagudas e crônicas. A tireoidite aguda supurativa é uma doença inflamatória rara, geralmente de etiologia bacteriana. O exame ultrassonográfico detecta formação de abscesso tireoidiano[10]. A tireoidite granulomatosa subaguda, ou de Quervain, ao exame sonográfico da fase inicial, apresenta áreas hipoecoicas, de contornos irregulares e mal definidos, sobretudo próximo às regiões subcapsulares. Pode haver evolução com formação de pseudonódulos, que geralmente se iniciam na parte central da glândula. As fases iniciais cursam com edema da glândula, e, por esta razão, o sinal ao mapeamento com Doppler colorido pode estar reduzido. A tireoidite crônica autoimune, também denominada linfocítica crônica autoimune ou de Hashimoto, ocorre predominantemente em mulheres (9:1). Existem duas formas distintas de tireoidite linfocítica autoimune: a focal e a difusa. A forma nodular focal se apresenta como área nodular hipoecoide, de limites mal definidos, em geral de pequenas dimensões, sendo difícil sua distinção com nódulos de natureza maligna. A forma difusa, no início, pode se manifestar com aumento da glândula. À ultrassonografia, podem ser identificadas áreas micronodulares distribuídas pelo parênquima, com o mesmo aspecto das tireoidites subagudas de natureza autoimune. Nas primeiras fases, a glândula adquire a aparência de tireoidite crônica hipertrófica, observando-se à ultrassonografia aumento de suas dimensões, hipoecogenicidade difusa com formação de áreas hipoecoicas e mal definidas, separadas por traves de fibrose, conferindo um aspecto pseudolobulado à glândula[1,11]. A partir deste ponto, começa a se instalar o hipotireoidismo, e a doença é detectada com maior frequência. Ao mapeamento com Doppler colorido, observa-se hipervascularização do parênquima, similar ao inferno tireoidiano da doença de Graves, porém com velocidades de pico sistólico menores[3,33,34].

Bócio não nodular

O bócio consiste no aumento volumétrico da glândula para valores acima de 16 cm³ no adolescente, acima de 18 cm³ nas mulheres e acima de 20 cm³ nos homens. O aumento volumétrico da glândula pode ser resultante

de bócio endêmico, esporádico, congênito, doença de Graves, tireoidite autoimune de Hashimoto na sua fase tóxica, tireoidites agudas e subagudas.

No bócio, há inicialmente uma hiperplasia dos folículos que compõem a glândula. À medida que esses folículos se tornam volumosos, eles sofrem uma maior pressão e, assim, rompem-se de modo a resultar em focos de hemorragia, áreas de degeneração cística, hematocele, necrose, subsequente fibrose até se formarem focos de macrocalcificação. Todas essas transformações poderão ser facilmente vistas de modo isolado em um exame ultrassonográfico simples. Várias são as causas do bócio, entre elas: deficiência de iodo (endêmica), distúrbios da hormoniogênese (formas familiares hereditárias), pequena utilização do iodo em consequência de drogas e bócios induzidos por alimentos. Os bócios simples não apresentam nódulos e geralmente não estão associados a disfunções da glândula[3].

A doença difusa associada a aumento da função tireoidiana ocorre na doença de Graves ou Basedow. Nessa doença, a ecotextura do parênquima costuma ser menos homogênea do que nos demais casos de bócio difuso; além disso, os contornos são marcadamente lobulados e a ecogenicidade do parênquima tende a ser hipoecoica, sobretudo em pacientes mais jovens, por causa da infiltração linfocitária ou do predomínio da celularidade do parênquima (Figura 10). Em virtude do aumento da função da glândula, observa-se ao Doppler colorido importante aumento da vascularização, descrito por Ralls como "inferno tireoidiano" (padrão IV de Lagalla), na qual se identificam numerosas microfistulas arteriovenosas, com velocidades altas de pico sistólico, em torno de 50 a 120 cm/s[34-36].

A tireoidite de Hashimoto pode apresentar, nas fases iniciais, um padrão de hipervascularização do parênquima, resultante do estímulo do TSH, similar àquele encontrado na doença de Graves, porém com velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea inferior menor do que o visto na doença de Graves. Na doença de Graves, as velocidades de pico sistólico na artéria tireóidea inferior possuem, em média, valores acima de 65 cm/s[3,33,37].

Bócio nodular

Nos adultos, nos idosos ou nos casos de evolução mais longa, há desenvolvimento de micronódulos que surgem do agrupamento de folículos e áreas de acúmulo de coloide. A doença progride com o desenvolvimento de macronódulos, que podem ser vistos na forma de tumoração sólida homogênea, e podem sofrer degeneração com acúmulo de substância coloide e conteúdo hemorrágico líquido. Desta maneira, surgem os bócios (uni ou multinodulares). Outra variante degenerativa é a calcificação, que pode ser grosseira, dispersa no parênquima tireoidiano, dentro dos nódulos, agrupadas no interior ou na periferia dos nódulos ("casca de ovo"). No bócio nodular, a função raramente está reduzida, e mais frequentemente é normal ou aumentada nos chamados nódulos tóxicos. O nódulo adenomatoso ou coloide, constituinte do bócio, é, em geral, isoecoico ao parênquima tireoidiano normal, destacando-se deste pela presença de fino halo periférico. Este halo não constitui uma cápsula fibrosa própria do nódulo, mas vasos sanguíneos e leve edema ou compressão do parênquima adjacente. O aspecto sonográfico do bócio nodular é o de glândula aumentada de tamanho, de contornos lobulados, observando-se nódulos com aspecto diverso (Figura 11). Os bócios mergulhantes podem apresentar dificuldade à análise ultrassonográfica com sondas de alta resolução, sendo que, nestes casos, a tomografia computadorizada estará formalmente indicada[3,10].

Adenoma

O adenoma é uma neoplasia benigna do parênquima glandular, contida por uma cápsula fibrosa, onde se localizam vasos sanguíneos que se dirigem para o centro da lesão. Ele soma 5 a 10% dos nódulos tireoidianos. Em geral, é solitário, mas pode ocorrer dentro de um bócio

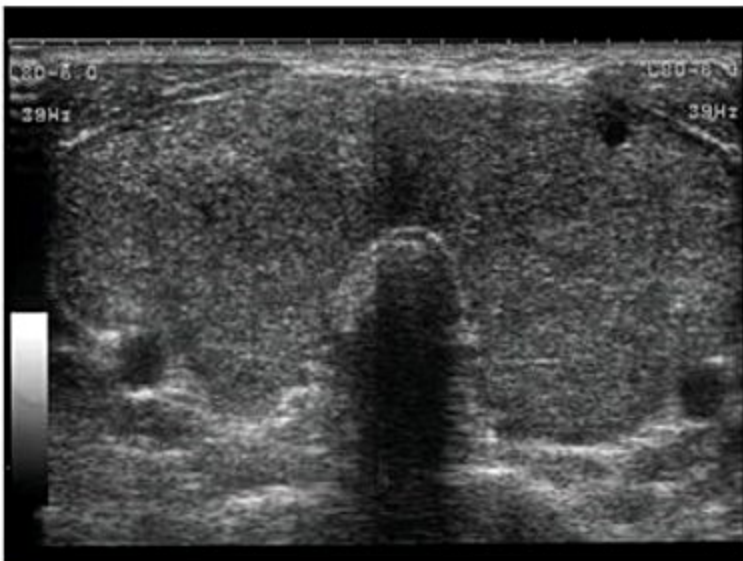



Figura 10. Ultrassonografia mostrando doença de Graves com bócio heterogêneo difuso da glândula.

Figura 11. Ultrassonografia mostrando bócio multinodular com múltiplos nódulos hiperecogênicos (setas).

multinodular. Histologicamente, os adenomas estão divididos em folicular e não folicular. Entre os subtipos de adenoma folicular, há o adenoma fetal, de células de Hurthle e embrionário. O subtipo folicular é mais comum que o não folicular[3,10,38].

Os adenomas tem ecogenicidade variável, não há um padrão característico dos adenomas, porém em 50% dos casos eles são isoecoicos, seguidos pelos padrões hiperecogênico e, em alguns casos, hipoecogênico. O crescimento rápido do adenoma folicular é acompanhado por hemorragia espontânea detectada ao exame na forma de áreas anecoicas e calcificações internas.

A maior parte dos adenomas é não funcionante, porém alguns podem desenvolver um mecanismo próprio de regulação, tornando-se autônomo, constituindo a doença de Plummer ou adenoma tóxico. No mapeamento com Doppler colorido, os adenomas comumente apresentarão fluxo periférico e, às vezes, fluxo central[3,10].

Traqueia

Figura 12. Ultrassonografia de carcinoma papilífero mostrando nódulo sólido ocupando todo o lobo direito e com microcalcificações internas (setas).

Tumores malignos

A incidência mundial do câncer de tireoide vem aumentando nas últimas décadas e varia consideravelmente entre países de alta e baixa renda. No ano de 2012, a incidência no sexo feminino foi de 11,1/100.000 casos nos países de alta renda e 4,7/100.000 casos nos de baixa renda; já no sexo masculino, a incidência é menor: 3,6/100.000 casos nos países de alta renda e 1,4/100.000 casos nos de baixa renda[39]. A projeção feita pelo Instituto Nacional do Câncer (Inca) para o ano de 2014 no Brasil demonstrou uma incidência de 7,91/100.000 casos em mulheres e 1,15/100.000 casos em homens[40].

Os principais fatores de risco para a malignidade dos nódulos da tireoide são: idade inferior a 30 anos (principalmente menos de 14 anos) ou superior a 60 anos; câncer de tireoide prévio; história familiar de câncer de tireoide e de neoplasia endócrina múltipla (NEM); exposição à radiação ionizante (acidental ou terapêutica); sexo masculino; nódulo com tamanho superior a 4 cm; crescimento rápido; lesão endurecida na palpação; paralisia de cordas vocais; e crescimento durante a terapia adequada de supressão da tiroxina.

O carcinoma papilífero é um dos tumores mais frequentes na tireoide e representa cerca de 80 a 90% dos tumores da tireoide. Esse tumor tem crescimento lento e, portanto, é considerado pouco agressivo. À ultrassonografia, apresenta-se como nódulo hipoecóico, com ou sem a presença de microcalcificações no seu interior, mas, quando presentes, são muito sugestivas de sua etiologia[3,11] (Figura 12). A maior parte das metástases ocorre quase exclusivamente para os linfonodos cervicais ipsilaterais que podem apresentar o padrão ecográfico similar ao descrito para o tumor primário. O mapeamento com Doppler colorido mostra padrão vascular do tipo IV e V. Existe, ainda, outra variante denominada microcarcinoma papilífero, a qual é constituída por um tumor esclerosante não encapsulado, menor que 1 cm. A sua primeira manifestação clínica pode ser por meio de linfonodomegalias cervicais, sem evidência do tumor primário em 80% dos casos. A ultrassonografia é fundamental no seguimento pós-operatório, tanto na identificação de tumor recorrente como na de metástases para linfonodos cervicais, especialmente nos casos em que não concentra o radioiodo[1].

O carcinoma folicular é o segundo tumor mais frequente da tireoide, sua incidência varia de 5 a 15% dos tumores malignos da tireoide, aumentando nas áreas de bócio endêmico. O carcinoma folicular pode se desenvolver a partir de um adenoma preexistente[3,13], e está associado ao bócio nodular em 60 a 70% dos casos. Habitualmente não apresenta as microcalcificações no seu interior ou metástases para linfonodos cervicais, o que dificulta o seu diagnóstico presuntivo. Existem poucos sinais ecográficos que auxiliam sua caracterização, tais como: margens irregulares ou multilobuladas; halo periférico espesso e irregular e sinais de invasão de estruturas tireoidianas adjacentes. À ultrassonografia, a grande maioria se manifesta na forma de um nódulo isoecogênico, mas em cerca de 40%, estes podem ser hipoecogênicos.

Outro tipo de tumor da tireoide que também apresenta microcalcificações é o carcinoma medular, sendo que este representa cerca de 5% dos tumores malignos da tireoide[3]. Em 20% dos casos, o carcinoma medular é um componente da síndrome da neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipo II-A ou II-B. O padrão ultrassonográfico é semelhante ao papilífero na forma de lesão hipoecogênica e com microcalcificações internas em cerca de 80 a 90% dos casos. O mapeamento com Doppler colorido mostra padrão vascular do tipo IV e V. As metástases ocorrem, preferencialmente, para pulmões, ossos e fígado, por via hematogênica. A recorrência no pós-operatório é mais frequente do que no carcinoma papilífero, sendo a ultrassonografia o método de imagem preferencial para sua confirmação, uma vez que estes tumores não captam iodo (I^{131})[3,41].

Os carcinomas indiferenciados ou anaplásicos somam menos de 5% dos tumores malignos de tireoide. Surgem

mais em idosos e pacientes do sexo feminino e são tumores muito agressivos, de crescimento rápido, com compressão e invasão de órgãos vizinhos como traqueia, esôfago, vasos e músculos do pescoço. A sua evolução biológica é a invasão local com disseminação por via hematogênica e linfática, não sendo infrequentes as metástases linfáticas com necrose. Apresentam o pior prognóstico, com taxa de mortalidade de 95% em 5 anos. O aspecto ultrassonográfico é de grande tumoração hipoecogênica, de contornos lobulados e irregulares, podendo apresentar calcificações grosseiras no seu interior (Figura 13). Podem ser detectados sinais de invasão de estruturas cervicais, infiltração da parede dos grandes vasos cervicais e linfonodos metastáticos. O mapeamento com Doppler colorido é de padrão V, porém as áreas de extensa necrose se mostram avasculares. Os sinais de invasão das estruturas vizinhas ao tumor são mais bem evidenciadas pela tomografia computadorizada, porém a ultrassonografia pode revelar melhor a extensão do tumor em relação aos grandes vasos cervicais e estruturas nervosas[3].

O linfoma primário pode acometer a tireoide em uma incidência que varia de 0,6 a 5% de todos os tumores malignos da tireoide[13,42]. São raros e, quando presentes, são do tipo não Hodgkin, acometendo principalmente as mulheres acima de 50 anos. Os pacientes portadores de tireoidite crônica de Hashimoto apresentam maior chance de desenvolver linfoma; isto ocorre em 70 a 80% dos casos. Clinicamente, o linfoma apresenta crescimento cervical rápido, com sintomas obstrutivos, relacionados à compressão das vias aéreas e digestivas (dispneia e disfagia). À ultrassonografia, aparece na forma de tumoração única (80% dos casos), hipoecogênica, multilobulada, homogênea, sendo que, algumas vezes, apresenta áreas císticas (de necrose) no seu interior. Outra forma de apresentação é a de múltiplos e pequenos nódulos hipoecoicos dispersos pelo parênquima[3,41]. Nos casos avançados, o seu aspecto é similar ao carcinoma anaplásico, porém sem calcificações, com invasão das estruturas vizinhas e pobremente vascularizado[10].

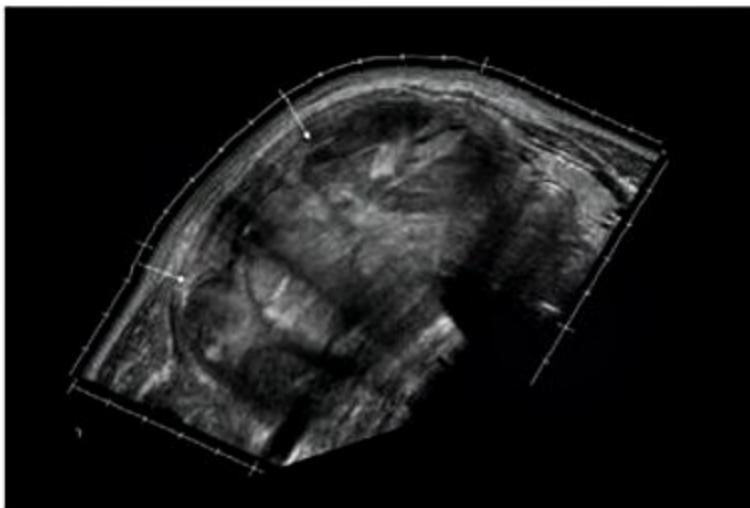



Figura 13. Ultrassonografia com recurso de reconstrução estendida de grande massa tumoral ocupando todo o lobo direito e deslocando a traqueia lateralmente.

O processo metastático para a tireoide é raro e tem incidência na faixa de 2 a 7%. Os tumores que mais metastatizam para tireoide são: melanoma (39%), mama (21%), rins (12%) e pulmão (11%). Dentre estes, o carcinoma renal é o mais frequentemente identificado ao exame físico, sendo responsável por aproximadamente 50% dos processos metastáticos para tireoide vistos clinicamente. A ultrassonografia é extremamente sensível na detecção de processo secundário, caracterizando pequenos nódulos, e altamente específica quando associada à Paaf. Os padrões ecográficos não são específicos, mas apresentam algumas características: tumorações grandes, localizadas preferencialmente no polo inferior, hipoecoicas, homogêneas e raramente com calcificação, em geral com margens bem definidas e, algumas vezes, apresentam pequenas áreas anecoicas[1,3,19,41,43].

Cintilografia

A cintilografia consiste em um exame com emissão de radiação por radiofármacos concentrados em determinado órgão. Para avaliação da tireoide, é usado o iodo, o tecnécio-99m e o gálio-67[5]. Como já foi mencionado anteriormente, a cintilografia é pouco eficaz na identificação do nódulo, mas a sua grande vantagem é o estudo morfológico funcional do nódulo detectado à palpação e/ou à ultrassonografia. Assim, a cintilografia é usada na avaliação da funcionalidade dos nódulos sugestivos de carcinoma folicular, carcinomas diferenciados da tireoide, massas subesternais, metástases no pós-operatório de carcinoma e ectopias. O uso do gálio-67 é útil no diagnóstico de linfoma da tireoide[5].

Este método é capaz de identificar as doenças inflamatórias da tireoide, tais como tireoidite subaguda, silenciosa e de Hashimoto, que mostram padrão heterogêneo de captação no interior da glândula. Entretanto, uma das aplicações mais importantes da cintilografia da tireoide é a avaliação dos nódulos tireoidianos. Esta técnica analisa as características funcionais do nódulo por meio da capacidade de captação do radioisótopo pelas células que o compõem, classificando-o em:

- Quente ou hiperfuncionante (5% dos nódulos): a taxa de malignidade encontrada neste grupo é de 4% (Figura 14).
- Morno (10% dos nódulos): a taxa de malignidade neste grupo é de 10%.
- Frio ou não funcionante (85% dos nódulos): a taxa de malignidade neste grupo é de 10 a 15%[38,44,45].

Vale lembrar que, com o advento do Doppler colorido, houve grande progresso na avaliação da vascularização intranodular, com sensibilidade próxima à da cintilografia.

PET CT

O PET-CT (*positron emission tomography – computed tomography*) é uma modalidade de exame que combina a funcionalidade da cintilografia com o detalhamento da ana-

Furcula

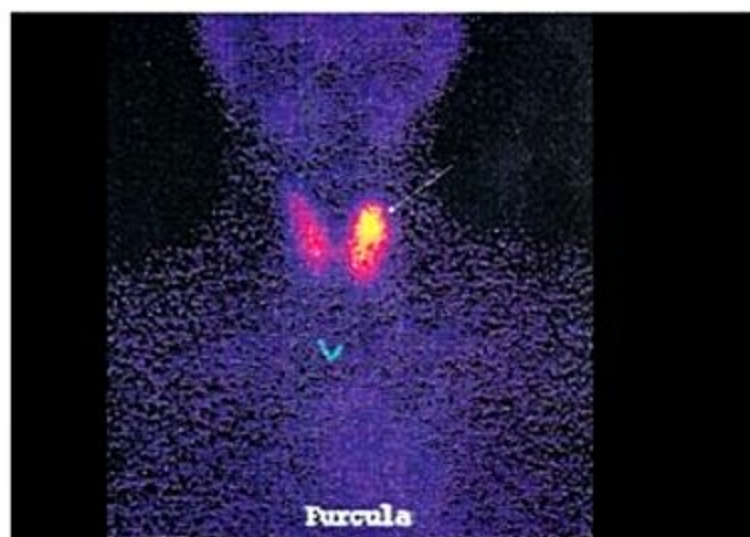



Figura 14. Cintilografia de nódulo hipercaptante no terço superior do lobo esquerdo (seta).

tomia. O radiotraçador utilizado é o fluoro-2-deoxi-D-glicose (FDG). A grande contribuição do PET-CT é o fato de esse exame poder diferenciar tumor de alterações reacionais ou fibrose. Além da identificação de possíveis tumores, este método pode avaliar a resposta do tumor ao tratamento. A concentração de FDG nos tecidos tumorais é maior do que nos tecidos normais adjacentes, em virtude de uma maior atividade das proteínas transportadoras de glicose e das enzimas hexoquinase que a fosforilizam (Figura 15). O acumulo de FDG é fisiológico no cerebelo, córtex cerebral, gânglios da base e tálamo, lembrando que o metabolismo do cérebro é dependente da glicose. Outro local onde há grande absorção do FDG é o grupamento de músculos cervicais, o que algumas vezes gera dúvida. Também pode haver dúvida quanto à absorção pelo tecido tireoidiano, mas esta é ausente ou de fraca intensidade na maioria das vezes. Já no caso do tumor, há grande atividade metabólica com mitose e angiogênese, de modo a se ter uma maior utilização do FDG e, assim, observar a sua alta concentração dentro das células tumorais. Algumas vezes, o exame é tão preciso que, mesmo sem alterações morfológicas, elas são evidentes, podendo haver maior concentração do fármaco no local das células tumorais.

O PET-CT de corpo inteiro é usado para estadiamento ou reestadiamento de tumores, pois esse exame permite uma localização precisa do tumor.

A detecção de linfonodo metastático na cabeça e pescoço pelo PET-CT é mais precisa do que a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética, pois a sensibilidade chega a valores próximos de 70 a 95% e a especificidade de 78 a 97%. Entretanto, o PET-CT apresenta a desvantagem de ser menos preciso na detecção de lesões menores que 1 cm, apenas os maiores que isso são facilmente identificados.

No caso do carcinoma tireoidiano, o PET-CT mostrará grande concentração e atividade do FDG no local do tumor, o que poderá ser visto por meio de realce da cor no local da lesão intraparenquimatosa, mas também os seus linfonodos metastáticos poderão ser identificados[46-48].

A

B

C

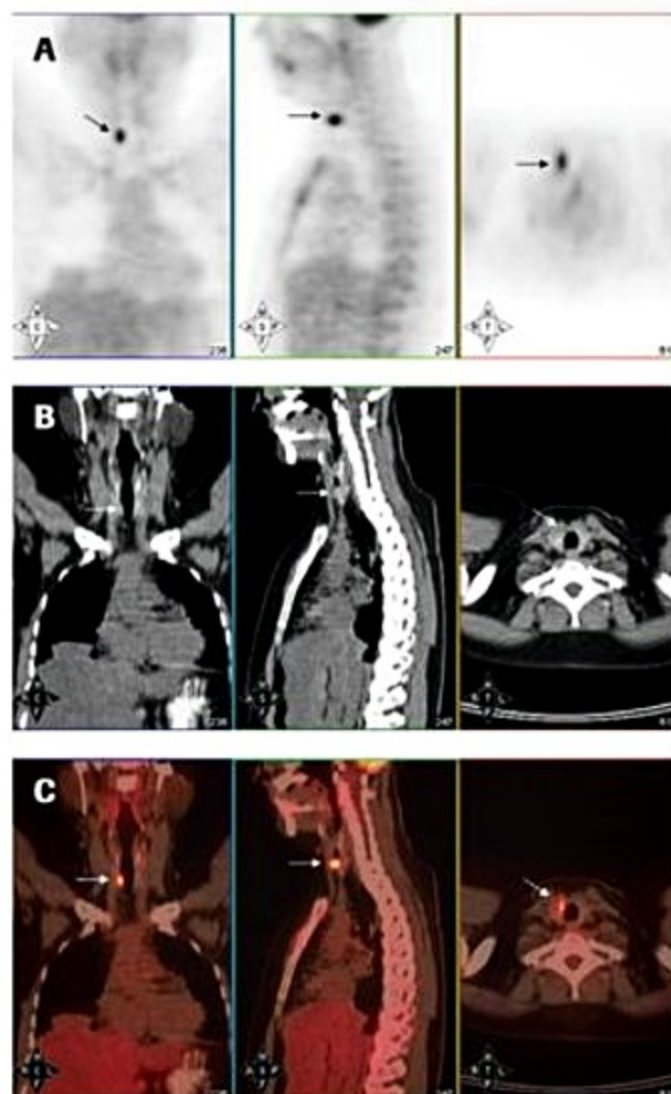



Figura 15. Carcinoma papilífero de tireoide. (A) Cintilografia com nódulo hipercaptante no lobo direito (setas). (B) Tomografia computadorizada com imagem de nódulo hipoatenuante no lobo direito (setas). (C) PET CT com nódulo hipercaptante (setas).

O estudo com a F18-fluorodeoxiglicose-PET tem mostrado utilidade na avaliação da recidiva de tumores da tireoide que não captam iodo na cintilografia[5]. Nos casos de pesquisa de recidiva do carcinoma medular, especialmente quando há elevação da calcitonina, há excelentes valores de sensibilidade e especificidade publicados[5,49].

Tomografia computadorizada

A tomografia é capaz de identificar a tireoide e as suas alterações morfológicas, tamanho e presença de nódulos, entretanto ela não é capaz de dar maiores detalhes do nódulo. Consiste em um excelente método para avaliar o bócio mergulhante e a compressão traqueal. No caso dos tumores, seu principal papel é estadiar o grau de agressividade de um determinado tumor para as estruturas anatômicas adjacentes (Figura 16)[45-47].

Ressonância magnética

Tanto a tomografia como a ressonância podem detectar tumores dentro da tireoide e também podem ca-

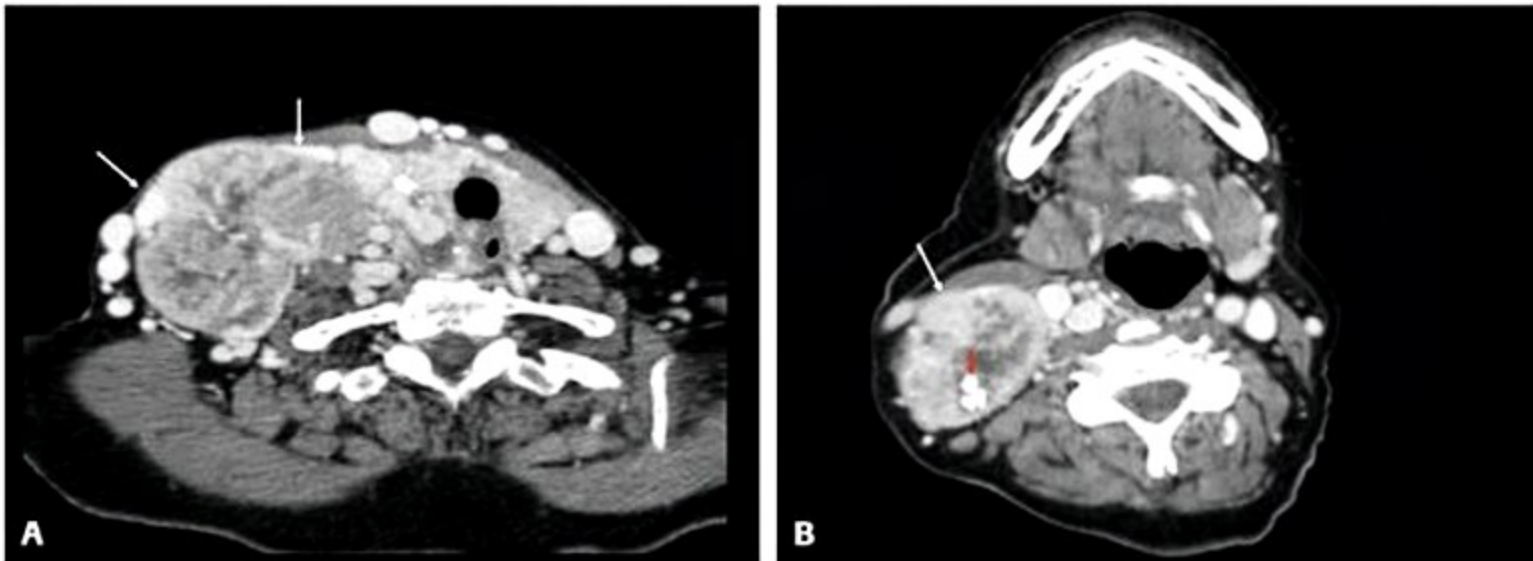



Figura 16. Tomografia computadorizada de carcinoma medular de tireoide. (A) Corte axial com tumoração calcificada ocupando todo o lobo direito (setas). (B) Corte axial evidenciando linfonodo cervical acometido (seta branca) e calcificações grosseiras internas (seta vermelha).

racterizar o tamanho do tumor, a sua relação com órgãos próximos e a disseminação para gânglios linfáticos ou órgãos distantes[45,47]. Contudo, ambos os métodos têm papel adjuvante na avaliação da doença tireoidiana.

Considerações finais

Vários são os métodos de imagem para avaliação da tireoide, sendo a ultrassonografia um dos primeiros a ser utilizados na caracterização de um nódulo. A associação da ultrassonografia com o Doppler pode ajudar em uma seleção mais precisa dos nódulos suspeitos menores que 1 cm que merecerão uma punção aspirativa por agulha fina (Paaf). Métodos como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada ajudam no estudo dos bócios mergulhantes intratorácicos, invasão tumoral local e acometimento de linfonodos. Nos casos de dúvida de recidiva tumoral, o PET-CT consiste em um dos melhores meios de avaliação regional e de corpo inteiro.

Referências bibliográficas

1. Chammas MC, Saito OC, Cerri GG. Ultra-sonografia de pequenas partes. São Paulo: Sarvier, 1999.
2. Harnsberger HR. Handbook of head and neck imaging. St. Louis: Mosby, 1995.
3. Solbiati L, Livraghi T, Ballarati E, Ierace T, Crespi L. Thyroid. In: Solbiati L, Rizzatto G, Charboneau JW (eds.). Ultrasound of superficial structures: high frequencies, Doppler and interventional procedures. New York: Churchil Livingstone, 1995.
4. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Guma A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. Clinical Endocrinology. 2000;53(5):629-34.
5. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the thyroid: recent advances. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012;16(3):371-6.
6. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. European Thyroid Journal. 2013;2(3):147-59.
7. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 1998;17(8):487-96.
8. Papini E, Pacella CM, Hegedus L. Diagnosis of endocrine disease: thyroid ultrasound (US) and US-assisted procedures: from the shadows into an array of applications. European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies. 2014;170(4):R133-46.
9. Tramalloni J, Leger A, Correas JM, Monpeyssen H, Szwagier-Uzzan C, Helenon O et al. Imaging of thyroid nodules. Journal de Radiologie. 1999;80(3):271-7.
10. Solbiati L, Charboneau JW, James EM, Hay ID. Thyroid. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW (eds.). The thyroid gland: diagnostic ultrasound. 2.ed. St. Louis: Mosby, 1998. p.703-29.
11. Blum M, Yee J, Oppenheimer JH. Advances in thyroid imaging: thyroid sonography when and how should it be used? Thyroid Today. 1997;20(3):1-13.
12. Tomimori EK, Camargo YA, Bisi H, Medeiros-Neto G. Combined ultrasonographic and cytological studies in the diagnosis of thyroid nodules. Biochimie. 1999;81:447-52.
13. Hussain H, Britton K, Grossman A, Reznek R. Thyroid cancer. In: Husband JES, Reznek RH (eds.). Imaging in oncology. Oxford: Isis Medical Media, 1998. p.481-54.
14. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation – multicenter retrospective study. Radiology. 2008;247(3):762-70.
15. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. AJR American Journal of Roentgenology. 2002;178(3):687-91.
16. Solbiati L, Charboneau JW, Reading CC, James EM, Hay ID. The thyroid gland. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D (eds.). Diagnostic ultrasound. 4.ed. Philadelphia: Mosby, 2011.
17. Khoncarly SM, Tamarkin SW, McHenry CR. Can ultrasound be used to predict malignancy in patients with a thyroid nodule and an indeterminate fine-needle aspiration biopsy? Surgery. 2014;156(4):967-70.
18. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. Otolaryngology – Head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2005;132(6):874-82.
19. Ahuja AT. The thyroid and parathyroid. In: Ahuja A, Evans R (eds.). Practical head and neck ultrasound. London: Greenwich Medical Media, 2000. p.37-59.
20. Lee SK, Rho BH. Follicular thyroid carcinoma with an eggshell calcification: report of 3 cases. Journal of Ultrasound in Medicine: Official

Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2009;28(6):801-6.

21. Chen CY, Tseng HS, Lee CH, Chan WP. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland with eggshell calcification: sonographic and computed tomographic findings. Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2010;29(11):1667-70.
22. Lee SK. Hurthle cell thyroid adenoma with an eggshell calcification: sonographic-pathologic correlation. Journal of clinical ultrasound. 2014;42(3):172-5.
23. Kim DW, In HS, Choo HJ, Jung SJ, Kim YW. Solid and isoechoic thyroid nodules without malignant sonographic features: comparison of malignancy rate according to nodule size, shape and color Doppler pattern. Ultrasound in Medicine & Biology. 2013;39(2):269-74.
24. Ahuja A, Ng CF, King W, Metreweli C. Solitary cystic nodal metastasis from occult papillary carcinoma of the thyroid mimicking a branchial cyst: a potential pitfall. Clinical Radiology. 1998;53(1):61-3.
25. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. Atlas of tumor pathology: tumor of thyroid gland. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
26. Gritzmann N, Koischwitz D, Rettenbacher T. Sonography of the thyroid and parathyroid glands. Radiologic Clinics of North America. 2000;38(5):1131-45, xii.
27. Bhatia KS, Lee YY, Yuen EH, Ahuja AT. Ultrasound elastography in the head and neck. Part I. Basic principles and practical aspects. Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society. 2013;13(2):253-9.
28. Bhatia KS, Lee YY, Yuen EH, Ahuja AT. Ultrasound elastography in the head and neck. Part II. Accuracy for malignancy. Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society. 2013;13(2):260-76.
29. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. Radiology. 2012;262(3):1002-13.
30. Sari O, Ciftci I, Toru M, Erbas B. Thyroid hemiagenesis. Clinical Nuclear Medicine. 2000;25(10):766-8.
31. Hatada T, Ichii S, Sagayama K, Ishii H, Sugihara A, Terada N et al. Intrathyroid thyroglossal duct cyst simulating a thyroid nodule. Tumori. 2000;86(3):250-2.
32. Woodruff WW, Kennedy TL. Non-nodal neck masses. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 1997;18(3):182-204.
33. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De Liperi A et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. Journal of endocrinological investigation. 1995;18(11):857-61.
34. Lagalla R, Caruso G, Novara V, Cardinale AE. Flowmetric analysis of thyroid diseases: hypothesis on integration with qualitative color-Doppler study. La Radiologia Medica. 1993;85(5):606-10.
35. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD et al. Color-flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno". American Journal of Roentgenology. 1988;150(4):781-4.
36. Sponza M, Fabris B, Bertolotto M, Ricci C, Armini L. Role of Doppler color ultrasonography and of flowmetric analysis in the diagnosis and follow-up of Grave's disease. La Radiologia Medica. 1997; 93(4):405-9.
37. Baldini M, Castagnone D, Rivolta R, Meroni L, Pappalettera M, Cantalamessa L. Thyroid vascularization by color doppler ultrasonography in Graves' disease. Changes related to different phases and to the long-term outcome of the disease. Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association. 1997;7(6):823-8.
38. Orell S, Philips J. The thyroid: fine needle biopsy and cytological diagnosis of thyroid lesions. Switzerland: Karger, 1997.
39. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. International Journal of Cancer. 2014.
40. Silva JAG. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde, Câncer INd.
41. Loevner LA. Imaging of the thyroid gland. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 1996;17(6):539-62.
42. Gharib H. Management of thyroid nodules: another look. Thyroid Today. 1997;20(1).
43. Lin JD, Weng HF, Ho YS. Clinical and pathological characteristics of secondary thyroid cancer. Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association. 1998;8(2):149-53.
44. Intenzo CM, dePapp AE, Jabbour S, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM. Scintigraphic manifestations of thyrotoxicosis. Radiographics: a Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2003;23(4):857-69.
45. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2007; 51(5):867-93.
46. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2004;24(2):523-43.
47. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. Radiographics: a Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2004;24(5):1411-31.
48. Yamamoto Y, Wong TZ, Turkington TG, Hawk TC, Coleman RE. Head and neck cancer: dedicated FDG PET/CT protocol for detection – phantom and initial clinical studies. Radiology. 2007;244(1):263-72.
49. Jiang J, Yang Z, Zhang Y, Xu X, Wang M, Hu S et al. Clinical value of [(18)F]FDG-PET/CT in the detection of metastatic medullary thyroid cancer. Clinical Imaging. 2014;38(6):797-801.

Avaliação por Imagem das Glândulas Paratireoides

Osmar de Cássio Saito
Maria Cristina Chammas
Giovanni Guido Cerri

SUMÁRIO

Introdução

As paratireoides são pequenas glândulas, em número de 2 a 12, sendo a média de quatro. O tamanho da paratireoide normal é próximo ao de um grão de arroz, sendo que a soma total do peso de todas elas é de 120 mg para homens e de 140 mg para mulheres. Individualmente, cada glândula adulta mede aproximadamente 5,0 x 3,0 x 1,0 mm e pesa cerca de 40 a 50 mg. Normalmente, elas não são visíveis ao exame ultrassonográfico, exceto quando estão aumentadas. A sua localização é variável, sendo que as paratireoides superiores estão localizadas posteriormente à glândula tireoide na altura dos seus terços superior e médio. Já a localização das paratireoides inferiores é mais variável, sendo frequentemente vistas na porção inferoposterior da tireoide (Figura 1). Embora essa seja a localização típica, elas podem ser vistas em outros sítios tais como dentro da tireoide, parte inferior do pescoço e tórax.

As paratireoides supranumerárias se formam, provavelmente, por divisão das glândulas originais, assim como a ausência de uma glândula parece resultar da deficiência de um de seus primórdios. Quando as glândulas paratireoides estão aumentadas e dentro da tireoide, elas se confundem com os nódulos próprios da tireoide, sendo o diagnóstico definitivo feito através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e dosagem do paratormônio (PTH) do lavado resultante da PAAF (Figura 2). O achado de múltiplos nódulos tireoidianos e de linfonodos cervicais dificultam a localização e diferenciação própria das paratireoides.

As paratireoides aumentadas produzem manifestações clínicas de hiperparatireoidismo primário ou secundário desencadeadas pela hipersecreção do paratormônio. O hiperparatireoidismo primário é ocasionado, na vasta maioria dos casos, pelos adenomas solitários em cerca de 85% dos casos (Figura 3), porém o hiperparatireoidismo poderá também ser encontrado nas hiperplasias em aproximadamente 10% dos casos (Figura 4). Os carcinomas das paratireoides são muito raros e representam menos de 5% dos casos[1-4], porém, quando presentes, a suspeita clínica se faz devido aos altos níveis sanguíneos de cálcio, sendo que a sua aparência à ultrassonografia se assemelha bastante ao aspecto do adenoma, com exceção dos casos em que a invasão local estiver evidente[22]. Habitualmente o carcinoma da paratireoide é visto na forma de grandes massas heterogêneas de crescimento rápido e por vezes com invasão das estruturas vizinhas (Figura 5).

Por sua vez, o hiperparatireoidismo secundário pode ser decorrente da insuficiência renal crônica, em que o distúrbio provoca diminuição do nível de calcitriol [1,25(OH)2D]. Como resultado, ocorre redução da absorção de cálcio pelo intestino, assim como a reabsorção óssea torna-se menos sensível ao PTH, resultando em hipocalcemia. O diagnóstico é auxiliado pela observação das glândulas aumentadas por meio de métodos de imagem, como a ultrassonografia de alta resolução, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a cintilografia com radioisótopos[4,7,23].

Pesquisa da hiperplasia ou adenoma da paratireoide

O diagnóstico imagenológico nos estados hipercalcêmicos dependentes da paratireoide desempenha papel decisivo na pesquisa das alterações estruturais das glândulas afetadas. Confirmada a suspeita clínica, sua localização diagnóstica pré-operatória preliminar começa com

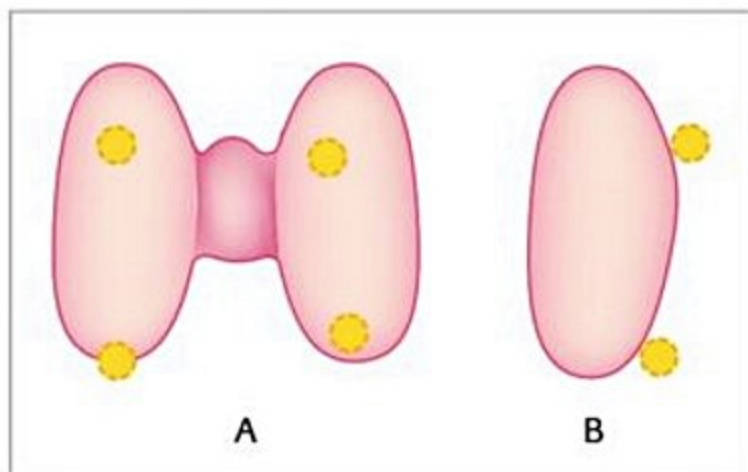



Figura 1. Esquema da localização das paratireoides. (A) Visão frontal com a identificação das paratireoides posteriormente à tireoide. (B) Visão lateral mostrando a localização das paratireoides superior e inferior atrás da tireoide.

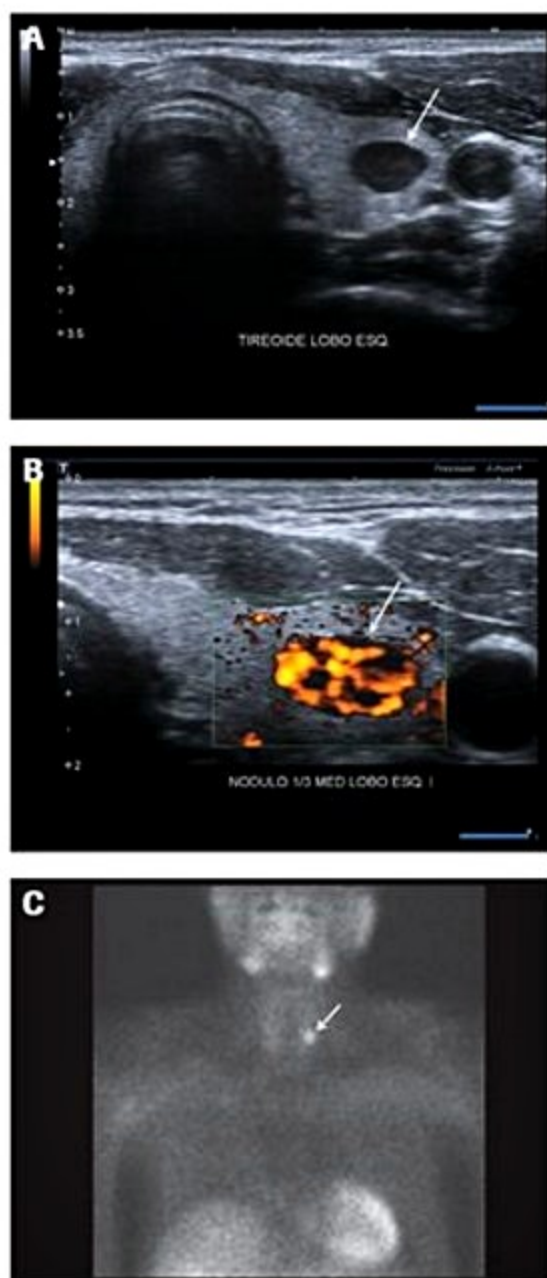



Figura 2. Paratireoide localizada dentro do lobo esquerdo da tireoide. (A) Corte transversal do lobo esquerdo mostrando nódulo sólido hipoecoico que corresponde à paratireoide aumentada (seta). (B) Mapeamento com Doppler mostrando intensa vascularização intranodular (seta). (C) MIBI mostrando nódulo hipercaptante na projeção do lobo esquerdo após eliminação do radiofármaco do interior da tireoide (seta).

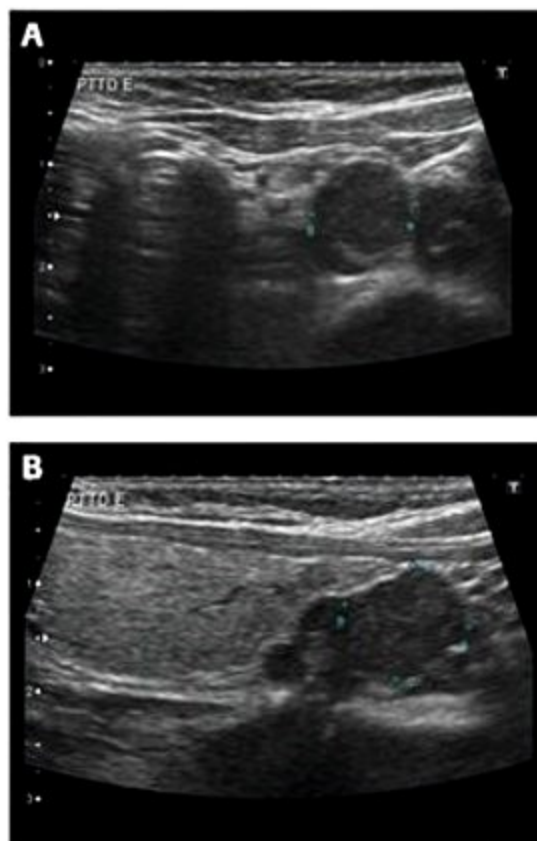



Figura 3. Adenoma de paratireoide. (A) Corte US em transversal mostrando nódulo sólido hipoecogênico na topografia da paratireoide inferior esquerda. (B) Corte longitudinal identificando nódulo sólido hipoecoico.

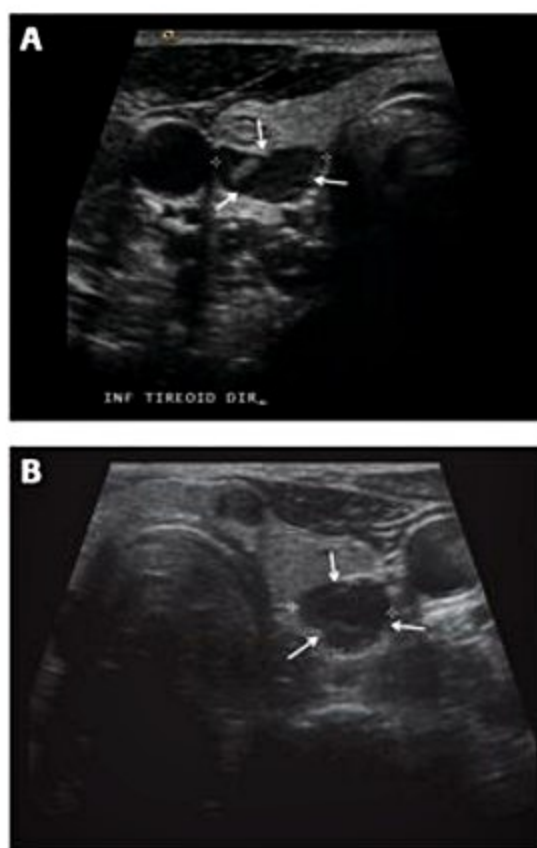



Figura 4. Hiperplasia das paratireoides. (A) Corte US em transversal mostrando nódulo sólido hipoecoico na topografia da paratireoide inferior direita (setas). (B) Corte US em transversal evidenciando nódulo sólido hipoecoico na topografia da paratireoide inferior esquerda (setas).

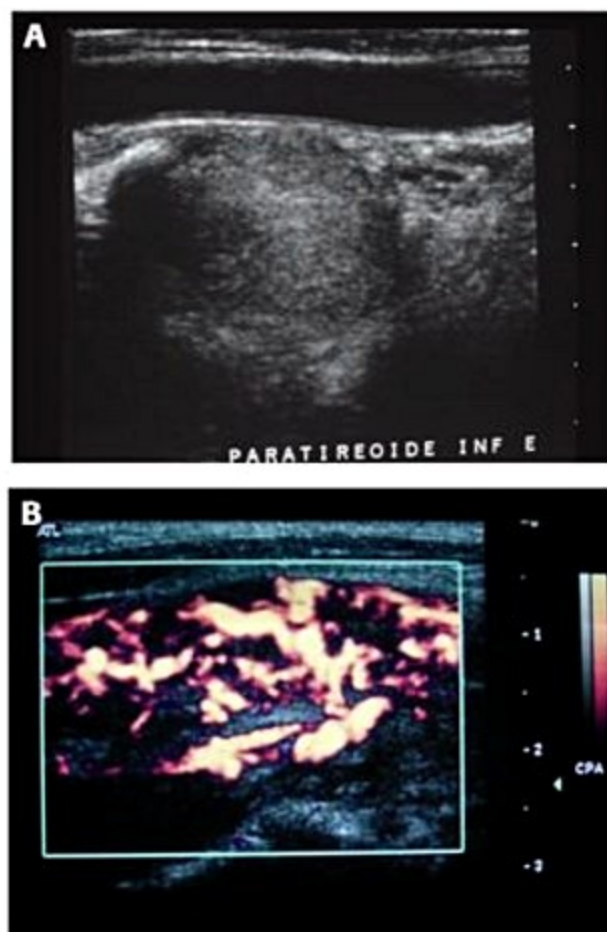



Figura 5. Carcinoma da paratireoide. (A) Corte US em longitudinal que mostra grande lesão nodular sólida hipoecoica na topografia da paratireoide e que tem contato com a carótida adjacente. (B) O mapeamento com Doppler de amplitude mostra aumento da vascularização no interior do nódulo.

o exame cintilográfico (MIBI) cervical e mediastinal das paratireoides, seguido pela ultrassonografia para confirmação da região hipercaptante.

Quando o MIBI for negativo, a ultrassonografia (US) é vital para descartar o falso-negativo permitindo caracterizar os nódulos muito pequenos (menores que 1,0 cm) ou com áreas císticas no seu interior, enquanto nos casos falso-positivo deve-se procurar por nódulos tireoidianos ou linfonodos cervicais aumentados.

No caso de MIBI indicar lesão hipercaptante no mediastino, é necessário prosseguir para pesquisa com a TC ou RM para identificar a lesão (Figura 6).

Ultrassonografia

Apesar de se preconizar o início da pesquisa com a cintologrania, a ultrassonografia é um dos métodos mais utilizados devido à sua fácil execução, baixo custo, alta sensibilidade na detecção de lesão e também por não utilizar radiação ionizante[8,9]. A ultrassonografia permite detectar glândulas pequenas, menores que 1,0 cm; entretanto, ela é dependente da experiência do observador. Como se sabe, as alterações da tireoide (nódulos, cistos etc.) destacam-se como as principais causas de resultados falso-negativos. A utilização do Doppler colorido pode diminuir a incidência de resultados falso-positivos, representados principalmente por linfonodos.

À ultrassonografia, as glândulas paratireoides normais não são vistas, porém quando aumentadas, elas aparecem na forma de pequenos nódulos ovais ou arredondados, hi-

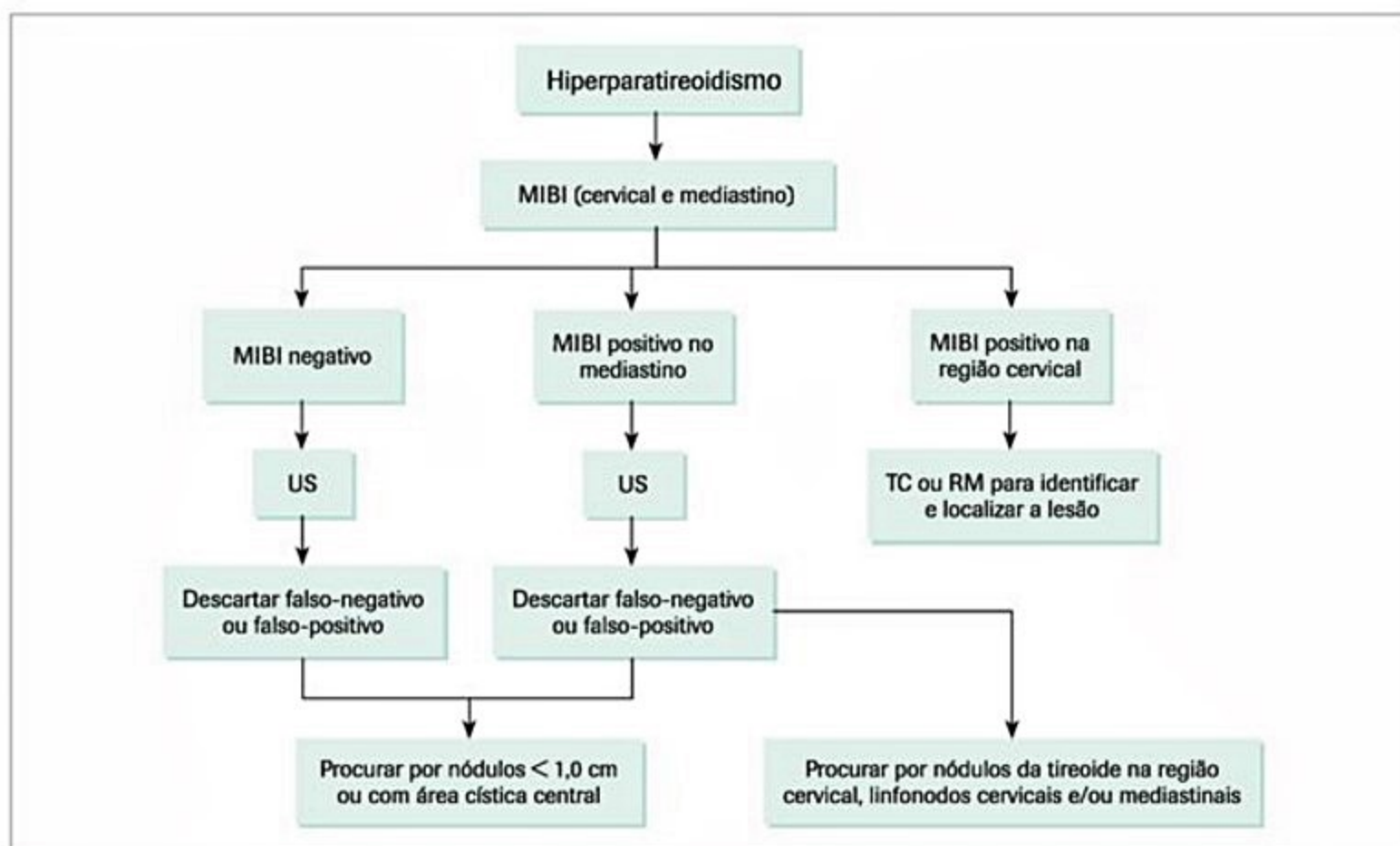



Figura 6. Diagnóstico por imagem do hiperparatireoidismo.

poecogênicos, geralmente de ecotextura homogênea, porém poderão apresentar textura heterogênea. As paratireoides alteradas poderão ser vistas, com maior frequência, posteriormente à glândula tireoide, anteriormente ao músculo longo do pescoço e medialmente à artéria carótida, cujas dimensões podem atingir dimensões de 4 a 5 cm[9]. As glândulas maiores são habitualmente mais heterogêneas, podendo apresentar áreas císticas no seu interior[10,11,28,29], lobulações, áreas mais brilhantes devido à deposição de tecido adiposo e até focos de calcificação (Figura 7).

Infelizmente a ultrassonografia possui pouca sensibilidade e especificidade no diagnóstico da ectopia ou nas glândulas supranumerárias. Nas localizações ectópicas, como no mediastino, são observados melhores resultados por meio do emprego da cintilografia ou da ressonância magnética.

Em geral no hiperparatireoidismo primário, o aumento das glândulas geralmente é mínimo, por isso as paratireoides, embora aumentadas, poderão passar desapercebidas ao exame. O diagnóstico do carcinoma da paratireoide é muito difícil, pois inúmeras vezes ele se assemelha ao adenoma, exceto naqueles casos em que há invasão local evidente[22].

Doppler colorido

A ultrassonografia associada ao Doppler colorido tem sido muito útil na identificação das glândulas paratireoides anômalas, observando-se na maior parte das vezes lesões hipervascularizadas. Com a advento da ultrassonografia 3D pode-se caracterizar melhor o volume e a relação anatômica das lesões da paratireoide com as estruturas adjacentes[31]. O padrão vascular dos adenomas de paratireoide é bastante variável, sendo frequentemente observado ramo nutriente em um dos polos da paratireoide, ramo esse que se origina da artéria tireóidea inferior e que depois de adentrar a glândula, irá formar um arco vascular periférico com ramificações centrais (Figura 8)[12-14,21]. Quanto maior a lesão, maior também será o fluxo intraparenquimatoso, exceto no caso das degenerações císticas centrais (Figura 9)[15,30,31]. O Doppler colorido pode ajudar na diferenciação entre as lesões próprias de paratireoide dos linfonodos centrais (nível VI), uma vez que os linfonodos inflamatórios geralmente apresentam fluxo peri-hilar intranodal.

Cintilografia

O sestamibi com ^{99m}Tc é o radiotraçador mais utilizado na pesquisa das paratireoides, principalmente no diagnóstico do hiperparatireoidismo primário. A cintilografia consiste em um dos métodos por imagem mais

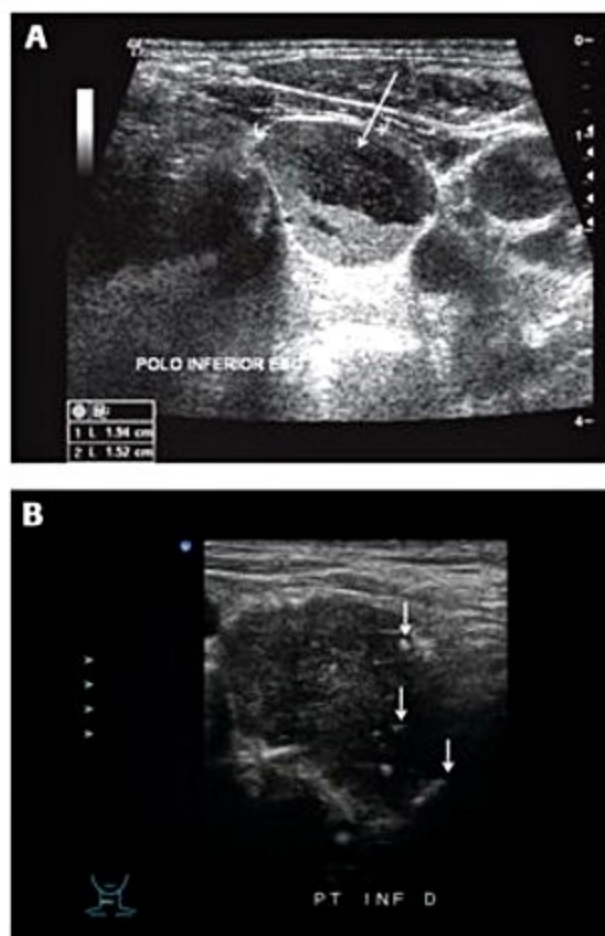



Figura 7. Adenomas de paratireoide. (A) Corte US em transversal mostrando paratireoide aumentada e com área cística no seu interior (seta). (B) Corte US em longitudinal de paratireoide aumentada e com múltiplos focos de calcificação no seu interior (setas).

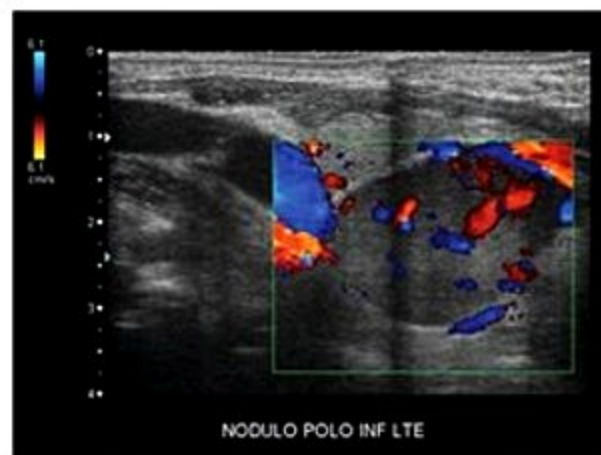



Figura 8. Hiperplasia de paratireoide. Corte US em transversal evidenciando imagem de nódulo sólido com vascularização anelar periférica e ramificações internas.

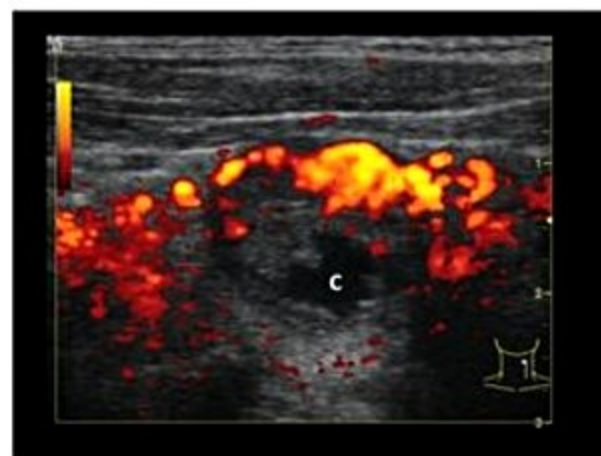



Figura 9. Adenoma de paratireoide. Corte US em transversal mostrando nódulo na loja da paratireoide com área cística central e fluxo aumentado no interior do componente sólido.

precisos e confiáveis, porém a sua disponibilidade é restrita aos grandes centros urbanos. Após a administração do sestamibi, a sua captação é vista tanto na tireoide quanto nas paratireoides. Entretanto, a sua concentração se faz mais intensamente no caso da hiperplasia e nos adenomas da paratireoide. Além disso, a eliminação na paratireoide é feita de forma mais lenta que no tecido tireoidiano normal adjacente. Essa eliminação do sestamibi também ocorre de forma mais isolada após duas horas do início do exame, momento esse no qual a tireoide já está bem menos visível (Figura 10).

A identificação das paratireoides vem apresentando novas alternativas como no caso do SPECT (*single photon emission computed tomography*). Embora novo, o SPECT cervical provoca controvérsia no meio médico, pois muitos alegam que ele melhoraria o diagnóstico em cerca de 2 a 3%. Após a administração do sestamibi, utiliza-se um colimador para diferenciar a atividade da paratireoide do tecido tireoidiano adjacente, sendo então obtidas 30 ou mais imagens (Figura 11). Essas imagens poderão ser vistas posteriormente individualmente ou após formatação da imagem em três dimensões.

Técnicas de subtração também têm sido utilizadas para identificar as paratireoides, pois, por meio desses procedimentos, administra-se um segundo radiotraçador que seria captado somente pela tireoide. Esses radiotraçadores podem ser o ^{123}I ou ^{99m}Tc em conjunto com o ^{99m}Tc sestamibi, a fim de produzir a subtração de imagens das glândulas paratireoides. A sensibilidade da cintilografia com o ^{99m}Tc sestamibi é semelhante à encontrada na ultrassonografia. A sensibilidade do SPECT para detectar adenomas da paratireoide varia de 68 a 95%. A combinação da ultrassonografia com a cintilografia potencializa a identificação e a localização dos adenomas solitários com mais acurácia do que cada um dos métodos isoladamente. Estudos mostram que a combinação da ultrassonografia com a cintilografia nos pacientes com adenoma mostrou sensibilidade próxima de 95% contra 80% da ultrassonografia e 87% da cintilografia isoladamente. Por sua vez, a cintilografia tem a grande vantagem de identificar as paratireoides ectópicas, principalmente as de localização mediastinal (Figura 12)[24,25,28-30].

O estudo cintilográfico mostra áreas hipercaptantes na região posterior da tireoide. Em comparação, a ultrassonografia apresenta a vantagem de ser mais específica, por identificar precisamente a localização das paratireoides em relação à tireoide.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada realiza cortes axiais finos contrastados do pescoço com intenso realce na topografia das paratireoides nos casos de adenoma. Os cortes obtidos desde a base do crânio até o mediastino poderão identificar as glândulas ectópicas. Na pesquisa de lesões das paratireoides por falha de uma paratireoidectomia pregressa, pode haver limitação do estudo tomográfico em razão de artefatos causados pelos clipes

Figura 10. Adenoma de paratireoide. MIBI após duas horas evidenciando nódulo hipercaptante na topografia da paratireoide inferior esquerda (seta).

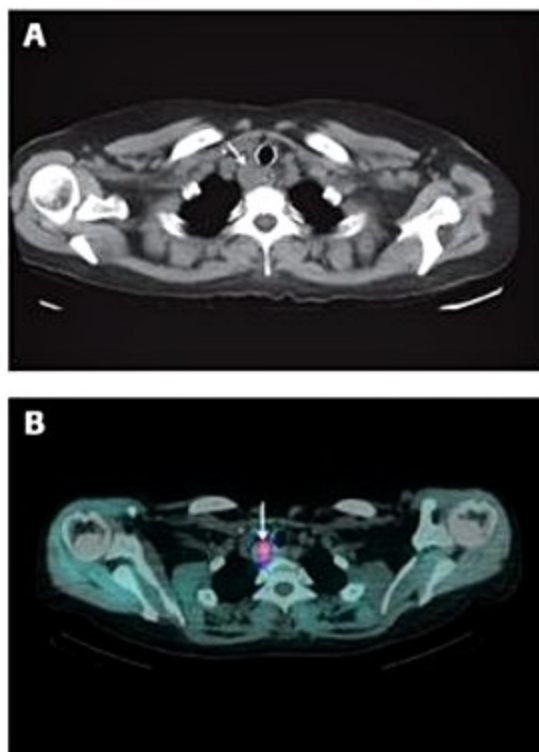
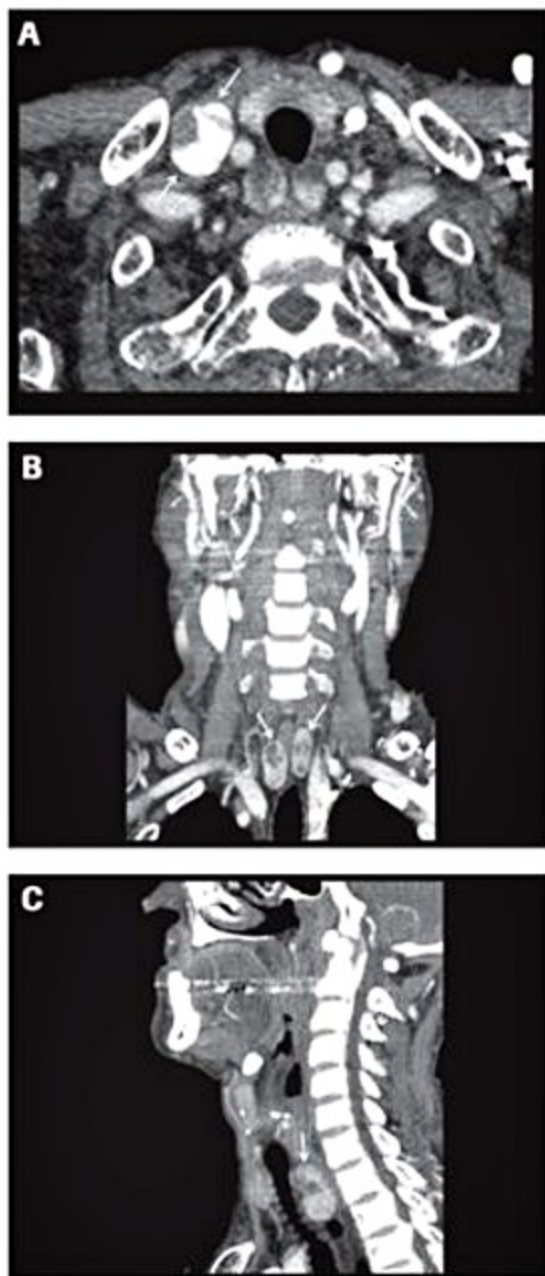



Figura 11. Adenoma de paratireoide. (A) Corte tomográfico em axial evidenciando nódulo na topografia da paratireoide inferior direita (seta). (B) SPECT cervical após administração do MIBI, em que se observa corte tomográfico em axial com nódulo hipercaptante na topografia da paratireoide inferior direita (seta).

Figura 12. Adenoma de paratireoide intratorácica. Duas horas após administração do MIBI, nota-se nódulo hipercaptante na topografia do mediastino superior (seta).

metálicos localizados na região cervical. A sensibilidade da tomografia computadorizada varia de 46 a 87%, sendo a sua grande vantagem a possibilidade de obtenção das imagens em cortes coronais, sagitais e reconstrução em até quatro dimensões. Habitualmente, este método diagnóstico é reservado para estudo dos casos com falha da paratireoidectomia pregressa ou naqueles com anatomia cervical alterada. A associação da tomografia e cintilografia com o ^{99m}Tc sestamibi aumenta a sensibilidade anatômica e funcional. A imagem tomográfica mostra lesões nodulares com baixo coeficiente de atenuação hipercaptante na topografia das paratireoides[16,19-21] (Figura 13).

■ **Figura 13.** Hiperplasia das paratireoides. (A) Corte tomográfico computadorizado em axial evidenciando nódulo hipercaptante na topografia da paratireoide inferior direita (setas). (B) Corte tomográfico computadorizado com reconstrução em coronal evidenciando nódulos hipercaptantes na topografia da paratireoide inferior direita e paratireoide inferior esquerda (setas). (C) Corte tomográfico computadorizado com reconstrução em sagital evidenciando nódulo hipercaptante na topografia da paratireoide inferior (seta).

Ressonância magnética

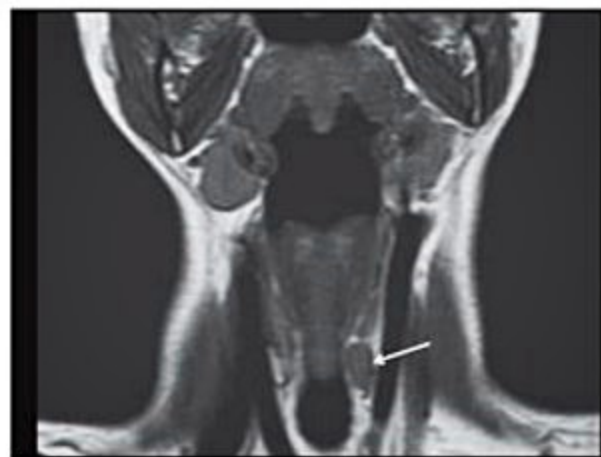
A ressonância magnética é menos utilizada do que a cintilografia e a tomografia computadorizada no diagnóstico das lesões de paratireoides, embora a sua sensibilidade seja próxima à da tomografia e à da ultrassonografia. O emprego da ressonância é destinado para a procura das paratireoides nos pacientes com hiperparatireoidismo persistente ou recorrente. As imagens da ressonância do pescoço são geralmente obtidas em axial T1 e T2 pesada *fast spin-echo* (Figura 14).

As características das paratireoides anormais em T1 e T2 são variáveis. Na ressonância magnética, o achado mais comum das paratireoides é o sinal intermediário baixo em T1 e alto em T2.

As hemorragias subagudas nos adenomas causam intenso sinal em T1 e T2. Um aspecto importante a ser lembrado é o fato de que as paratireoides aumentadas não apresentam um sinal característico na ressonância, pois os linfonodos cervicais também podem apresentar sinal semelhante. Em razão disso, é necessária a atenção à topografia e à morfologia habitual das paratireoides[17,19-21].

Punção aspirativa por agulha fina

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia é importante no diagnóstico da hiperplasia ou adenoma da paratireoide, pois além da obtenção de células para confecção das lâminas, pode-se fazer um lavado do material aspirado para dosagem do paratormônio. Importante ressaltar a necessidade de se informar ao citologista que o material obtido pode ser oriundo de paratireoide alterada, pois em termos morfológicos as células da tireoide e da paratireoide são muito semelhantes, sendo que muitas vezes o diagnóstico diferencial se faz somente através da imunocitoquímica.

A PAAF pode ser particularmente útil na decisão em se reoperar o paciente cuja cirurgia anterior não teve êxito, particularmente nos portadores de recorrência ou persistência do hiperparatireoidismo[8].

■ **Figura 14.** Adenoma de paratireoide. Ressonância magnética em T1 da região cervical com reconstrução em coronal evidenciando nódulo na topografia da paratireoide inferior direita (seta).

Ablação com etanol

A ablação com etanol é utilizada como alternativa para a ressecção cirúrgica em pacientes nefropatas crônicos com hiperparatireoidismo secundário severo, resistente ao tratamento clínico. É realizada pela injeção intralesional guiada por ultrassom de aproximadamente 1 mL de etanol. Se houver sucesso, observa-se o desaparecimento do suprimento sanguíneo ao Doppler colorido da lesão durante e/ou após o procedimento[18]. A principal complicação do método é a paralisia do nervo laríngeo recorrente, geralmente transitória, ou o surgimento de hipoparatireoidismo secundário[26].

Considerações finais

O progresso tecnológico alcançado nos últimos anos foi imprescindível na avaliação diagnóstica das glândulas paratireoides pelos métodos por imagem. Estes permitem a confirmação da existência e localização das alterações anatômicas por meio dos recursos da cintilografia e ultrassonografia, muitas vezes antecedendo e evitando o surgimento de complicações clínicas para os pacientes.

Referências bibliográficas

1. Moore K. The developing human: clinically oriented embriology. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993. p. 193-6.
2. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds. Cecil textbook of medicine. 19 ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992. p. 1398-426.
3. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1982. p. 440-2.
4. Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. 6 ed. Rio de Janeiro: Interamericana; 1984. p. 843-59.
5. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, Tonarelli A, Bisi G, Vaggelli L, et al. Parathyroid glands: combination of 99mTc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. Radiology. 2000;214:393-402.
6. Giammanco M, Di Berardo C, Costantino S. Diagnostica strumentale preoperatoria nell'iperparatiroidismo secondario. Minerva Chir. 1996;51:813-20.
7. Chen CC, Prenkumar A, Hill SC, Skarulis MC, Spegel AM. Tc-99m sestamibi imaging of a hyperfunctioning parathyroid autograft with Doppler ultrasound and MRI correlation. Clin Nucl Med. 1995;20(3):222-5.
8. Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 1995;16(4):279-95.
9. Gooding GA. Sonography of the thyroid and parathyroid. Radiol Clin North Am. 1993;31(5):967-89 .
10. Araujo Filho VJF, De Carlucci Jr D, Castro IV, Barbosa Jr JG, Montag E, Ferraz AR. Cisto de paratireóide: relato de caso. Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo. 1998;53(2):83-5.
11. Jha BC, Nagarkar NM, Kochhar S, Mohan H, Dass A. Parathyroid cyst: a rare cause of an anterior neck mass. J Laryngol Otol. 1999;113(1):73-5.
12. Varsamidis K, Varsamidou E, Mavropoulos G. Color Doppler sonography in the detection of parathyroid adenomas. Head Neck. 1999;21(7):648-51.
13. Wolf RJ, Cronan JJ, Monchik JM. Colo Doppler sonography: an adjunctive technique in assessment of parathyroid adenomas. J Ultrasound Med. 1994;13(4):303-8.
14. Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ, Jeffrey RB. Use of color and power Doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas. AJR Am J Roentgenol. 1998;171:819-23.
15. Mazzeo S, Caramella D, Lencioni R, Viacava P, Liperi A, Naccarato AG, et al. Usefulness of echo-color Doppler in differentiating parathyroid lesions from other cervical masses. Eur Radiol. 1997;7(1):90-5.
16. Vroonhoven TJMV van, Dalen A van. Successful minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism after combined preoperative ultrasound and computed tomography imaging. J Intern Med. 1998;243(6):581-7.
17. Koslin DB, Adams J, Andersen P, Everts E, Cohen J. Preoperative evaluation of patients with primary hyperparathyroidism: role of high-resolution ultrasound. Laryngoscope. 1997;107(9):1249-53.
18. Kakuta T, Fukagawa M, Fujisaki T, Hida M, Suzuki H, Sakai H, et al. Prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy guided by color Doppler flow mapping in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis. 1999;33(6):1091-9.
19. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, Tonarelli A, Bisi G, Vaggelli L, Borrelli D, et al. Parathyroid glands: combination of 99mTc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. Radiology. 2000;214(2):393-402.
20. Rubello D, Al-Nahhas A, Khan S. Is there an ideal algorithm in preoperative localisation of primary hyperparathyroidism? Nucl Med Rev Cent East Eur. 2006;9(2):105-7.
21. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. AJR Am J Roentgenol. 2007;188:1706-15.
22. Morimitsu LK, Uyeno MNO, Goulart ML, Hauache OM, Vieira JGH, Alberti VN, et al. Carcinoma de paratireóide: características clínicas e anatomo-patológicas de cinco casos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001;45(2):148-56.
23. Lima SM, Lobão RS, Pestana JOM, Draibe SA, Carvalho AB. Revisão: hiperparatireoidismo pós transplante renal. J Bras Nefrol 2002;24(4):187-93.
24. Duarte PS, Domingues FC, Costa MS, Brandão C, Oliveira MAC, Vieira JGH. Tumor marrom em esterno – uma causa potencial de resultado falso-positivo na cintilografia das paratireóides com Sestamibi 99mTC. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(6):1023-6.
25. Duarte PS, Domingues FC, Costa MS, Brandão C, Oliveira MA, Vieira JG. Discordant results in TC-99m tetrofosmin and TC-99m. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(7):1166-8.
26. Bianchini EX, Ikejiris ES, Mamone MC, et al. Injeção percutânea de etanol no tratamento de nódulos tireoidianos sólidos, císticos e autônomos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47(5):543-51.
27. Kwak JY, Kim EK, Park SY, Kim MJ, Moon WJ, Choi SH, et al. Findings of extrathyroid lesions encountered with thyroid sonography. J Ultrasound Med. 2007;26(12):1747-59.
28. Tublin ME, Pryma DA, Yim JH, Ogilvie JB, Mountz JM, Bencherif B, Carty SE. Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium Tc99m sestamibi single photon emission computed tomography before minimally invasive parathyroidectomy. J Ultrasound Med. 2009;28(2):183-90.
29. Johnson NA, Yip L, Tublin ME. Cystic parathyroid adenoma: sonographic features and correlation with ^{99m}Tc-sestamibi SPECT findings. AJR Am J Roentgenol. 2010;195:1385-90.
30. Beland MD, Smith WWM, Grand DJ, Machan JT, Monchik JM. Dynamic MDCT for localization of occult parathyroid adenomas in 26 patients with primary hyperparathyroidism. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(1):61-5.
31. Frank SJ, Koenigsberg TC, Lee J, Sternschein RM, Koenigsberg M. Three dimensional sonography in the evaluation of primary hyperparathyroidism. J Ultrasound Med. 2014;33(3):511-9.

Doenças Osteometabólicas

Editoras:
Rosa Maria Rodrigues Pereira
Regina Matsunaga Martin

1 Metabolismo Ósseo e Mineral

Pedro Henrique Silveira Corrêa
Regina Matsunaga Martin
Bruno Ferraz de Souza
Rosa Maria Rodrigues Pereira

SUMÁRIO

Introdução

O conceito de doença osteometabólica foi introduzido por Albright para caracterizar as doenças generalizadas do esqueleto decorrentes de um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea[1]. O esqueleto tem função biomecânica e metabólica. A função biomecânica é responsável pelo suporte e fixação dos músculos, possibilitando a locomoção, e também pela proteção do sistema nervoso e da medula óssea. A função metabólica é realizada pelo conteúdo mineral que funciona como reservatório, especialmente dos íons de cálcio, fosfato e magnésio, contribuindo para a manutenção da homeostase sérica.

As doenças do metabolismo mineral são relacionadas ao metabolismo do cálcio (hiper e hipocalcemia e hipercalciúria), do fósforo (hipo e hiperfosfatemia) e do magnésio (hipo e hipermagnesemia). As doenças do metabolismo ósseo são principalmente, a osteoporose, o raquitismo, a osteomalacia, a doença de Paget, a *osteogenesis imperfecta* e a displasia fibrosa.

Metabolismo mineral

A manutenção das concentrações extra e intracelulares de cálcio, fósforo e magnésio, dentro da faixa de normalidade, depende do controle dos fluxos destes no rim, no trato gastrointestinal e nos ossos. Esses fluxos são coordenados pela ação do hormônio da paratireoide (PTH), da 1,25 di-hidroxi-vitamina D ($1,25(OH)_2D$ ou calcitriol) e do FGF-23 (fator de crescimento de fibroblasto 23).

Homeostase do cálcio

O conteúdo de cálcio total do organismo de um adulto normal é de aproximadamente 1.000 g e encontra-se no esqueleto (menos de 1% desse total encontra-se solúvel nos fluidos extra e intracelular). O cálcio contido nos ossos está associado às fibrilas de colágeno e a outros componentes da matriz óssea sob a forma de hidroxiapatita ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$).

O cálcio na circulação encontra-se sob a forma de íons livres, íons ligados a proteínas plasmáticas e, em menor grau, a complexos difusíveis. Aproximadamente 70% do cálcio ligado a proteínas é transportado pela albumina sérica. Os métodos de dosagem do cálcio total medem a quantidade de cálcio livre e ligado à albumina, sofrendo interferência das alterações das concentrações sanguíneas dessa proteína. A proporção entre o cálcio ligado às proteínas e o cálcio iônico é influenciada pelo pH, pela temperatura, pela força iônica e pela concentração de outros íons, especialmente o magnésio. O cálcio iônico é o mais importante fisiologicamente e é regulado por controle hormonal. O cálcio total sérico varia de 8,6 a 10,2 mg/dL e o cálcio iônico de 4,6 a 5,3 mg/dL. O cálcio ionizado pode ser medido diretamente com eletrodos específicos para cálcio.

Na ausência de alteração dos níveis de albumina, aceita-se a determinação do cálcio total como índice do metabolismo mineral. Em casos de diminuição ou aumento significativo da albumina, deve-se optar pela determinação de cálcio iônico. Quando não for possível determina-se a albumina sérica e corrige-se o cálcio total por meio da seguinte fórmula:

$$\text{Ca total corrigido} = \text{Ca total mg/dL} + 0{,}8\,(4 - \text{albumina g/dL})$$

O cálcio extracelular participa de numerosas funções essenciais, como coagulação sanguínea, adesão celular,

manutenção da integridade do esqueleto e regulação da excitabilidade extracelular.

O íon cálcio, no interior da célula, está envolvido principalmente na proliferação, na diferenciação, na motilidade celular e no controle de diversas funções celulares, como contração muscular, secreção hormonal e metabolismo do glicogênio, além de atuar como segundo mensageiro e cofator enzimático.

A concentração do cálcio intracelular é, aproximadamente, 10.000 vezes menor do que a concentração do cálcio ionizado extracelular. O cálcio intracelular pode sofrer rápidas elevações provenientes do cálcio extracelular ou quando ocorre ativação celular, em virtude da liberação de cálcio do estoque intracelular[2]. Em contraste, o valor de cálcio iônico medido no sangue varia muito pouco, permanecendo dentro de um intervalo estreito. Nesse sentido, a regulação e a manutenção da homeostase desse íon dependem do receptor do sensor de cálcio (CaR), que é ultrassensível a pequenas variações[3].

A elevação da concentração do cálcio extracelular ativa o CaR e, assim, desencadeia uma série de efeitos objetivando à redução da calcemia. O principal ligante do CaR é o próprio íon cálcio extracelular, que atua como um hormônio. O CaR é um receptor acoplado à proteína G (Gq e Gi) e está presente em diversos tecidos, e os principais efeitos da sua ativação são:

- Nas paratireoides: redução da síntese e secreção do PTH e supressão da proliferação celular.
- Nos rins: redução da reabsorção tubular dos íons cálcio e magnésio na porção espessa do ramo ascendente da alça de Henle e no túbulo distal, antagonizando os efeitos do PTH nestes segmentos do néfron; aumento dos níveis celulares da calbindina (proteína transportadora de cálcio intracelular) no túbulo renal; inibição da ação do hormônio antidiurético no ducto coletor, com incremento da diurese.
- No tecido ósseo: estímulo dos precursores dos osteoblastos (responsáveis pela formação do tecido ósseo) e inibição da função dos osteoclastos (células responsáveis pela reabsorção óssea).
- No intestino: aumento da produção de calbindina no duodeno.
- Nas células C da tireoide: estímulo da secreção de calcitonina, cujo principal efeito é a inibição dos osteoclastos[3].

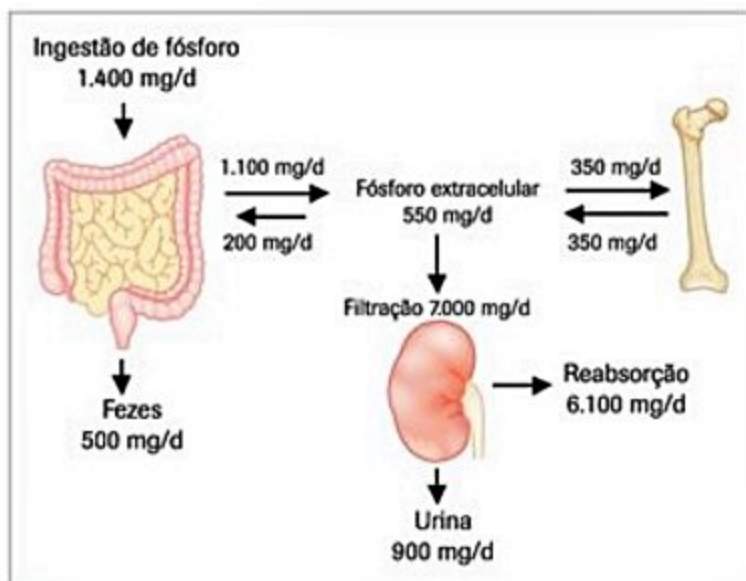
No adulto normal, existe um intercâmbio lento, mas contínuo, de cálcio entre o principal reservatório, o esqueleto, e o meio extracelular. Além disso, há um balanço constante entre a absorção intestinal de cálcio e sua excreção pelos rins. Essas relações estão representadas de forma esquemática na Figura 1.

Figura 1. Representação esquemática da cinética do cálcio em um adulto normal em situação de balanço.

Homeostase do fosfato

No organismo adulto, há cerca de 600 g de fósforo (1% do peso corporal), dos quais 85% são encontrados no esqueleto e 15% no fluido extracelular, sob a forma de fosfato inorgânico, e nos tecidos moles, na forma de ésteres de fosfato. O fosfato, junto com o cálcio, constitui a hidroxiapatita, principal componente mineral do osso. O fosfato é componente de grande número de macromoléculas intracelulares, incluindo fosfolipídios, ácidos nucleicos e fosfoproteínas.

O fosfato sérico também existe sob três formas: ionizado (45%), complexado a sódio, cálcio e magnésio (45%) e ligado a proteínas (10%). Ao contrário do cálcio, em que apenas 50% são filtrados, cerca de 90% do fosfato sérico inorgânico é filtrado pelos glomérulos. Em contraste com o cálcio sérico, a concentração de fosfato pode variar muito (ao redor de 30 a 50%) durante um dia, sendo influenciada por idade, sexo, dieta e pH. Aproximadamente 60% da concentração do fósforo ingerido, que pode variar de 800 a 1.500 mg/dia em uma dieta normal, é absorvida pelo intestino, sendo menos regulada que a de cálcio. Portanto, só em raras situações (uso prolongado de antiácidos que quelam fósforo), o suprimento de fósforo é um fator limitante para sua homeostase. O rim exerce papel fundamental na regulação da homeostase do fosfato. A capacidade renal de reabsorção é saturável. Essa capacidade máxima do túbulo renal em reabsorver fósforo é conhecida como transporte máximo de fósforo (TmP). O limiar no túbulo proximal representa o nível de fósforo sérico, abaixo do qual o filtrado será reabsorvido e acima será excretado. Assim, esse limiar representa essencialmente o *set-point* que define a concentração sérica de fósforo e é regulado pelo PTH e FGF-23[2]. A representação esquemática da cinética do fósforo em um adulto normal em situação de balanço encontra-se na Figura 2.

O produto das concentrações de cálcio e fósforo séricos tende a ser constante, visto que o aumento de um desses íons leva à redução recíproca do outro. Este ajuste é feito por intermédio da regulação pelo PTH. O aumento agudo na concentração de fósforo sérico produz queda transitória na concentração de cálcio ionizado e aumento do PTH, que, por sua vez, reduz o limiar da reab-

■ **Figura 2.** Representação esquemática da cinética do fósforo em um adulto normal em situação de balanço.

sorção tubular renal de fósforo, reajustando as concentrações séricas de ambos os íons. A concentração sérica de fosfato é importante na manutenção de um produto iônico adequado para a mineralização óssea.

Homeostase do magnésio

O magnésio, segundo cátion intracelular mais abundante após o potássio, é um cofator essencial na função de várias enzimas. Todas as que utilizam ATP requerem magnésio, portanto, fosforilação oxidativa, glicólise, transcrição de DNA e síntese de proteínas dependem dele.

A ingestão média diária de magnésio deve ser em torno de 300 mg, dos quais cerca de 40% são absorvidos pelo intestino, mas o balanço neutro se mantém com ingestões tão baixas quanto 25 mg/dia. As fontes dietéticas mais importantes de magnésio são as carnes e alguns cereais. Dietas ricas em fibra, fitato, oxalato e fosfato reduzem a absorção de magnésio pela ligação desses nutrientes com o cátion.

Considerando um nível sérico de magnésio total de 1,7 a 2,3 mg/dL, 30% estão ligados à proteína e 70% são filtrados pelo rim. Normalmente, apenas 3% do que é filtrado aparece na urina e 97% são reabsorvidos pelo túbulo renal. Diferentemente do cálcio, apenas 25 a 30% do magnésio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal, 60 a 65% na alça ascendente espessa de Henle e 5% no túbulo distal. O rim é o órgão que regula o metabolismo de magnésio, com discreta influência hormonal.

Hormônio da paratireoide (PTH)

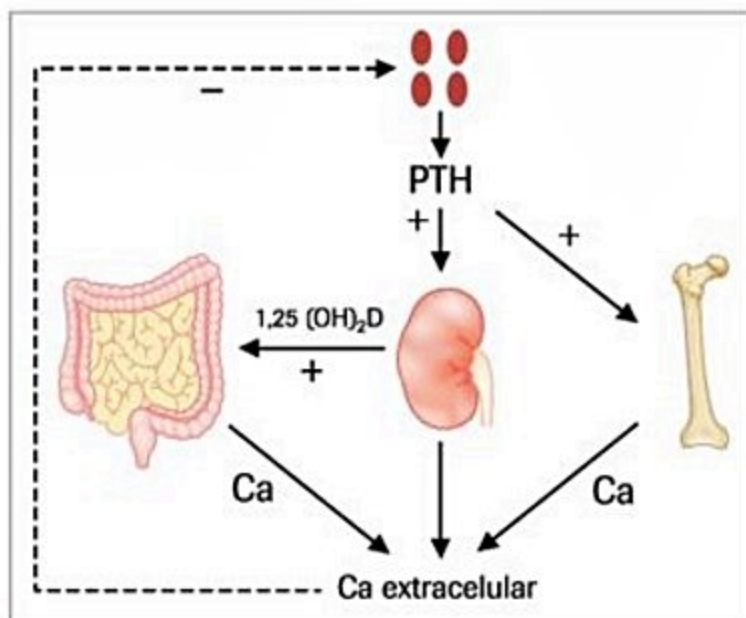
O hormônio da paratireoide (PTH) é sintetizado pelas células principais da paratireoide e sua função principal é manter a concentração sérica de cálcio, evitando a hipocalcemia. As células principais das paratireoides são capazes de secretar de forma rápida o hormônio armazenado e, quando cronicamente estimuladas, podem se proliferar. Essas características das células paratireoidianas permitem adaptações em curto, médio e longo prazos, com a finalidade de manter a homeostase do cálcio[4].

O PTH é um hormônio polipeptídio de 84 aminoácidos produzido pelas células principais da paratireoide. O PTH é sintetizado como uma grande molécula precursora com 115 aminoácidos, denominada pré-paratormônio, sequencialmente reduzida durante o processamento intracelular. O hormônio intacto, biologicamente ativo, representa 5 a 30% da concentração plasmática total do PTH. A sequência dos primeiros 34 aminoácidos, na extremidade aminoterminal, é responsável pela atividade biológica. Além da molécula intacta do PTH, são secretados fragmentos aminoterminais, carboxiterminais e a sua porção média. O PTH tem meia-vida de aproximadamente 4 minutos e a metabolização ocorre, em maior quantidade, no fígado (70%), nos rins (20%) e, em menor quantidade, em outros tecidos, como o tecido ósseo.

O principal estímulo para a liberação do PTH é a hipocalcemia. As células da paratireoide são capazes de detectar pequenas variações na concentração sérica de cálcio por meio do receptor sensor de cálcio (CaR) expresso nas membranas. A ligação do íon cálcio ao CaR leva à alteração na conformação do receptor e à consequente ativação da proteína G (Gq e Gi). A sinalização intracelular é feita por meio da inibição da adenilciclase (com redução do AMP intracelular) e ativação das fosfolipases C e A. Concentrações séricas de cálcio inferiores a 9 mg/dL promovem aumento na liberação do PTH. Calcemias superiores a 10,5 mg/dL reduzem acentuadamente a concentração sérica do PTH. As variações do magnésio e a ativação de receptores beta-adrenérgicos representam mecanismos secundários de controle da secreção de PTH.

A principal função do PTH é a manutenção da concentração do cálcio no espaço extracelular (Figura 3). A sua ação fisiológica se faz nos tecidos ricos em receptores específicos para o PTH, nos túbulos renais e nas células do tecido ósseo. O receptor do PTH também é um receptor de membrana acoplado à proteína G (Gs e Gq). Após a ligação do PTH ao seu receptor, ocorre ativação da proteína Gs com consequente ativação da adenilciclase (determinando aumento da concentração intracelular de AMP cíclico) e da fosfolipase C (via proteína Gq culminando com o aumento intracelular de cálcio).

As ações do PTH, no tecido ósseo, variam de acordo com as concentrações plasmáticas[5]. Em concentrações fisiológicas, a secreção intermitente do PTH tem efeito ósseo anabólico com a manutenção e/ou o aumento da massa óssea trabecular em humanos, e a secreção contínua e/ou aumentada apresenta efeito catabólico. A ação do PTH sobre o osteoclasto é indireta. O PTH se liga ao receptor do osteoblasto gerando um fator local capaz de estimular a atividade do osteoclasto que é responsável pela reabsorção óssea[4].

Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção de cálcio no túbulo distal e no túbulo proximal, e inibe a reabsorção de fósforo e a hidroxilação renal da 25 hidroxivitamina D (25OHD), gerando 1,25 di-hidroxivitamina D [1,25(OH)2D

■ **Figura 3.** Esquema da manutenção da concentração do cálcio no espaço extracelular.

ou calcitriol], pelo aumento da síntese da enzima 1-alfa-hidroxilase. A ação intestinal do PTH é indireta, por meio da síntese de calcitriol, que aumenta a absorção de cálcio e fósforo. O efeito do PTH é a elevação da calcemia e a redução da fosfatemia.

Vitamina D

A vitamina D é um secosteroide sintetizado na pele por ação de raios ultravioleta (UV) ou pode ser ingerida na alimentação, porém os alimentos que contêm vitamina D são poucos (peixes gordurosos, gema de ovo, óleo de fígado de bacalhau e produtos lácteos). A vitamina D proveniente da síntese em animais é denominada colecalciferol ou vitamina D3, e a de origem vegetal, ergocalciferol ou vitamina D2[6].

A síntese da vitamina D é realizada, principalmente, na pele. A partir da exposição aos raios UV, o 7-deidrocolesterol (7-DHC ou pró-vitamina D) presente na derme e na epiderme é transformado em vitamina D3 (colecalciferol). A produção da vitamina D3 é uma reação fotoquímica não enzimática que depende da intensidade da irradiação e da quantidade de substrato. A intensidade de radiação solar, que influencia a produção cutânea da vitamina D3, depende da latitude, do horário do dia e da estação do ano. Em países localizados além de 40° de latitude, a síntese da vitamina D3 na pele diminui durante os meses de inverno, por causa da menor quantidade de raios UV que atingem a camada terrestre. Uma exposição ao sol de 2 horas por semana é suficiente para manter a concentração sérica de 25 hidroxivitamina D (25OHD) dentro da normalidade em crianças e adultos[6]. Existe uma relação inversa entre a concentração de vitamina D3 e a idade. Os adultos jovens produzem 2 ou 3 vezes mais vitamina D cutânea do que os idosos.

A melanina é um protetor solar natural e compete com o 7-DHC pelos fótons de raios UV. As pessoas com cor de pele mais escura necessitam de exposição mais prolongada à luz solar para produzir a mesma quantidade de vitamina D que os indivíduos com cor de pele mais clara produzem. O vidro e as roupas absorvem os raios UV e diminuem a síntese da vitamina D. O uso tópico de protetores solares com fator 8 ou maior também reduz a produção cutânea de vitamina D[7].

A vitamina D produzida na pele é transportada pela corrente sanguínea, ligada a proteínas (DPB), até o fígado, onde sofre hidroxilação no carbono 25, tornando-se 25OHD ou calcidiol. A maioria da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, o principal reservatório. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Desse modo, a concentração sérica de vitamina D plasmática reflete a reserva corporal de vitamina D. Para tornar-se ativa, a vitamina D necessita, ainda, de uma hidroxilação na posição 1, que ocorre nas mitocôndrias dos túbulos contornados proximais do rim sob ação da enzima 1-alfa-hidroxilase, transformando-se em 1,25(OH)2D ou calcitriol. Essa passagem renal, ao contrário da hepática, é estreitamente regulada por vários fatores. A elevação plasmática do PTH e a diminuição do fosfato estimulam a atividade da 1-alfa-hidroxilase. A 1,25(OH)2D retrorregula sua produção, inibindo a atividade da 1-alfa-hidroxilase. Por outro lado, o FGF-23 tem efeito inibidor sobre a 1-alfa-hidroxilase[8]. Além das células dos túbulos renais proximais, outras células produzem 1-alfa-hidroxilase, como os monócitos e as células da pele e da placenta. O calcitriol representa a forma ativa da vitamina D; a metabolização é feita nos principais órgãos-alvo (intestino e osso), além do fígado e dos rins.

O receptor para 1,25(OH)2D (VDR) pertence à superfamília dos receptores nucleares e ativa a transcrição de vários genes nos órgãos-alvo. O calcitriol normalmente forma homo ou heterodímeros, principalmente com o ácido retinoico (RAR) e com o ácido 9-cis-retinoico (RXR). Também há receptores de membrana com propriedades de ligação hormonal diferentes, responsáveis pelo estímulo hormonal rápido para absorção intestinal de cálcio denominada transcaltáquia[6].

O calcitriol é um hormônio potente que circula em concentrações cerca de mil vezes inferiores ao seu precursor, o calcidiol. Sua ação primordial é no trato digestivo, aumentando a absorção intestinal de cálcio e fósforo por meio de receptores nucleares encontrados no intestino delgado, aumentando a síntese da calbindina, responsável pelo transporte de cálcio através da mucosa intestinal. Atua fisiologicamente no osso de forma permissiva na mineralização da matriz proteica óssea. Frente a níveis reduzidos de cálcio na dieta, sua ação no osso passa a ser indutora da reabsorção. Na paratireoide, a 1,25(OH)2D age inibindo a secreção do PTH.

Fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23)

O fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23) é um peptídio produzido pelos osteócitos e osteoblastos que participa do metabolismo do fósforo e da vitamina D[9]. O

aumento da concentração de FGF-23 está associado à hipofosfatemia por perda renal de fósforo e à diminuição da síntese de calcitriol[10]. A diminuição da síntese ou a presença de FGF-23 circulante inativo é acompanhada de aumento na concentração sérica do fósforo e do calcitriol. A ação do FGF-23, no túbulo renal, necessita de uma proteína produzida pelo gene Klotho[11]. Assim, osteócitos/osteoblastos, ao produzirem FGF-23, participam da homeostase do fósforo pelo efeito na reabsorção renal de fósforo e na síntese do calcitriol.

Metabolismo ósseo

O osso é um tecido dinâmico e sua formação e reabsorção são processos contínuos durante toda a vida do organismo. Durante o crescimento, a reabsorção e a formação produzem mudanças no tamanho e na forma dos ossos (processo conhecido como modelagem) ocorrendo em diferentes locais e sem acoplamento[12]. Concomitantemente, ocorre o processo de remodelação óssea: a formação óssea somente acontece nos locais onde houve reabsorção, e o novo osso ocupa o mesmo local que o antigo. A remodelação óssea é um processo contínuo de atividade que tem por finalidade manter a microestrutura óssea, possibilitando sua constante adaptação às exigências mecânicas e funcionais do esqueleto, como também um suprimento de osso jovem adequado com densidade mineral baixa para participar na homeostase mineral.

O ciclo da remodelação consiste nas seguintes fases: ativação, reabsorção, reversa e formação (Figura 4). Essa atividade é realizada em unidades funcionais, as unidades metabólicas ósseas (BMU – *basic multicellular unit*), distribuídas por todo o esqueleto.

A fase de ativação é iniciada pela retração dos osteoblastos de superfície que expõem a matriz óssea e liberam os fatores locais que estimularão a formação dos osteoclastos, a osteoclastogênese.

A fase de reabsorção, que dura em torno de 2 a 3 semanas, é realizada pelos osteoclastos que removem o mineral e liberam os fragmentos de colágeno. Na fase reversa, células mononucleares da linhagem de monócitos e macrófagos preparam a superfície para os novos osteoblastos iniciarem a formação. A fase de formação óssea se prolonga por cerca de 4 meses, até que o osso reabsorvido seja completamente substituído, e ocorre em duas fases: formação da matriz e mineralização, que são separadas no tempo e no espaço.

As células responsáveis pela formação óssea são os osteoblastos. São células colunares ou cuboides com citoplasma basófilo, adjacentes à camada de matriz não mineralizada (o rebordo osteoide), com uma espessura média de 8 a 10 mm. O rebordo osteoide formado determina o volume do osso novo, mas não sua densidade. A mineralização aumenta a densidade do osso novo, mas não altera seu volume, e envolve a deposição inicial de fosfato tricálcico amorfo, que é lentamente convertido em cristais de hidroxiapatita.

A formação da matriz tem lugar na interface entre o osteoblasto e o rebordo osteoide, enquanto a mineralização ocorre entre o osteoide e o osso mineralizado, região de transição com 3 mm de espessura conhecida como frente de mineralização. Esses dois processos estão separados no espaço e no tempo. A separação no espaço é representada pela espessura do rebordo osteoide, e a separação no tempo resulta da demora de 20 dias, em média, entre a deposição da matriz e a sua subsequente mineralização (MLT – *mineralization lag time*).

Figura 4. O ciclo da remodelação óssea.

Uma vez completada a formação óssea, há um prolongado período de repouso com pouca atividade celular naquela unidade óssea, até que um novo ciclo de remodelação se inicie.

A cada 10 segundos, surge uma BMU, e a cada ano, 3 a 4 milhões da BMU são iniciadas. Um organismo contém cerca de um milhão de BMU atuando continuamente. Pode-se especular que o esqueleto seja renovado de 10 em 10 anos[13].

A BMU cortical é o sistema de Havers ou ósteons. No osso trabecular (ou esponjoso), a BMU é aplainada como se o ósteon tivesse sido aberto e desenrolado, sendo paralelo ao plano trabecular esponjoso.

O osso cortical é denso, compacto e constitui a parte exterior das estruturas de todo o esqueleto, compreendendo 80% deste. A função principal é prover força mecânica e proteção, mas pode participar também das respostas metabólicas, particularmente quando há déficit mineral prolongado ou intenso.

O osso esponjoso ou trabecular é encontrado no interior dos ossos longos, particularmente nas extremidades, nos corpos vertebrais, nas porções internas da pelve e em outros ossos grandes planos. O osso trabecular esponjoso pode exercer uma função mecânica nas vértebras, mas é mais ativo metabolicamente que o osso cortical, e também provê os materiais iniciais em estados de deficiência mineral aguda. Como o osso trabecular es-

ponjoso é mais ativo em qualquer doença óssea metabólica, a perda óssea ocorre primeiramente nele. A atividade metabólica do osso trabecular esponjoso é realizada pelos osteócitos[14].

O número de unidades remodeladoras, a eficácia e a duração de cada fase podem variar nas várias doenças, e tais alterações representam a base das doenças ósseas metabólicas.

Considerações finais

O PTH é um hormônio hipercalcemiante pela ação reabsortiva óssea, por aumentar a reabsorção tubular renal de cálcio e por agir indiretamente aumentando a absorção intestinal de cálcio. O PTH regula a homeostase do cálcio e do fósforo, mantendo seus valores séricos constantes.

A produção endógena de vitamina D3 (colecalciferol) depende da conversão da pró-vitamina D sob a ação dos raios UV; o calciferol também pode ser assimilado exogenamente pelo consumo de alimentos de origem animal (colecalciferol ou vitamina D3) ou vegetal (ergocalciferol ou vitamina D2) ricos em vitamina D.

O osso é um tecido dinâmico e sua formação e reabsorção são processos contínuos durante toda a vida, por meio da modelagem e remodelação e da óssea.

A histomorfometria óssea quantifica o processo de formação e reabsorção ósseo, possibilitando caracterizar as doenças osteometabólicas em bases morfológicas, importante no diagnóstico da osteomalacia.

Referências bibliográficas

1. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo JA. Metabolic bone disease. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds.). Williams textbook of endocrinology. 10.ed. Philadelphia: Saunders, 2003. p.1373-410.
2. Favus MJ, Goltzman D. Regulation of calcium and magnesium In: American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 8.ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell, 2013. p. 173-79.
3. Brown EM. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(2):122-33.
4. Bringhurst F, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Larsen P, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds.). Williams textbook in endocrinology. 10.ed. Philadelphia: Saunders, 2003. p.1303-69.
5. Nissenson RA, , Juppner H. Parathyroid hormone: synthesis secretion and action. In: American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism.8.ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell, 2013. p.208-14.
6. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical application. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds.) Endocrinology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. p.1435-63.
7. Bikler D, Adams JS, Christakos S. Vitamin D: Production, metabolism, mechanism of action and clinical requirements. In: American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 8.ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell, 2013. p.235-47.
8. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res. 2004;19(3):429-35.
9. Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD. Pathogenic role of FGF-23 in Hyp mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;291(1):E38-49.
10. White KE, Larsson TE, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. Endocr Rev. 2006;27(3):221-41.
11. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. J Biol Chem. 2006;281(10):6120-3.
12. Harada SRG. Bone development and remodeling. In: DeGroot LL, Jameson JL (eds.) Endocrinology. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. p.1499-510.
13. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. Am J Med. 2000;108(2):153-64.
14. Hazenberg JG, Taylor D, Lee TC. The role of osteocytes and bone microstructure in preventing osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2007;18(1):1-8.

2 Osteoporose

Rosa Maria Rodrigues Pereira
Pedro Henrique Silveira Corrêa
Bruno Ferraz de Souza
Regina Matsunaga Martin

SUMÁRIO

Introdução e definições

O termo osteoporose foi introduzido no século XIX, na França e na Alemanha, para descrever o achado histológico da porosidade do osso. Com o advento da densitometria óssea, a osteoporose foi definida como doença sistêmica esquelética, caracterizada por baixa massa óssea e desorganização da microarquitetura do tecido ósseo, com aumento da fragilidade e da suscetibilidade a fraturas. Atualmente, é conceituada como doença esquelética caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea, predispondo o indivíduo a fraturas[1].

A resistência óssea resulta da integração entre a densidade óssea e a qualidade do osso. A densidade óssea é expressa em gramas de mineral por área ou volume, e em um dado indivíduo, é determinada pelo pico de massa óssea e pela quantidade de perda óssea. A qualidade óssea depende da arquitetura, do remodelamento ósseo, do acúmulo de lesão (microfraturas) e da mineralização.

Até o momento, não existe medida acurada da resistência óssea. A densidade mineral óssea é utilizada com frequência como uma medida aproximada e contribui para aproximadamente 50 a 70% da resistência óssea.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define densitometricamente a osteoporose como a densidade óssea abaixo de -2,5 desvios-padrão (SD) em relação à média para mulheres jovens brancas saudáveis (escore T) (Quadro 1). Ainda não está bem definido como aplicar esse critério diagnóstico para homens e crianças, ou para diferentes grupos étnicos.

Embora a definição da OMS permaneça como o critério mais amplamente utilizado para definir osteoporose, a ausência de um limite definido entre a densidade mineral óssea e o risco de fratura, associado à dificuldade de adotar o valor da OMS como um limite de corte terapêutico universal, tem levado à recente reavaliação dos critérios diagnósticos.

Dados epidemiológicos

Incidência e prevalência

A prevalência da osteoporose está aumentando em todos os países, em consequência do envelhecimento popu-

Quadro 1. Categorias para o diagnóstico de osteoporose segundo a Organização Mundial da Saúde

Categoria	Definição
Normal	Valor da densidade óssea superior a -1 desvio-padrão em relação à média dos valores para adultos jovens saudáveis (Escore T)
Osteopenia	Valor da densidade óssea entre -1 e -2,5 desvios-padrão em relação à média dos valores para adultos jovens saudáveis
Osteoporose	Valor da densidade óssea menor que -2,5 desvios-padrão em relação à média dos valores para adultos jovens saudáveis
Osteoporose estabelecida	Valor da densidade óssea menor que -2,5 desvios-padrão em relação à média dos valores para adultos jovens saudáveis e pelo menos uma fratura por fragilidade óssea

lacional. É estimado que por volta de 40% das mulheres brancas norte-americanas e 13% dos homens brancos norte-americanos com 50 anos de idade apresentarão pelo menos uma fratura clínica por fragilidade no decorrer de suas vidas (Tabela 1). Considerando-se outros locais de fratura além do quadril, da coluna e do antebraço distal, esse risco pode atingir até 70% das mulheres[2,3].

Mantendo-se a projeção de uma paciente osteoporótica em cada 4 mulheres caucasoides, é previsível o aumento significativo na prevalência da osteoporose e suas complicações, tornando-a um problema de saúde pública por comprometer principalmente a independência funcional e a qualidade de vida. A avaliação dos custos inclui desde gastos hospitalares, atenções ambulatoriais até despesas domiciliares.

Fratura de quadril

A incidência da taxa de fratura de quadril aumenta com a idade (Figura 1). Acima dos 50 anos, a incidência de fratura de quadril ocorre em cada 2 mulheres para 1 homem[4]. Noventa e oito por cento de todas as fraturas de quadril ocorrem em indivíduos com 35 anos de idade ou mais e 80% em mulheres. A maioria das fraturas de quadril ocorre após queda da própria altura de homens ou mulheres com diminuição da massa e da resistência óssea. Essas fraturas acontecem com mais frequência no inverno e tendem a ocorrer principalmente dentro de casa. Acredita-se que essas fraturas ocorram sobretudo no inverno, secundárias à deficiência de vitamina D que ocorre em virtude da baixa exposição solar ou por hipotermia, levando à alteração da coordenação neuromuscular.

Fratura vertebral

O estudo epidemiológico das fraturas vertebrais tem se mostrado difícil por duas razões. Primeiro, uma grande proporção de fraturas vertebrais é assintomática, assim, seriam necessárias radiografias da população geral para se estimar uma prevalência. Além disso, ainda não existe um consenso em relação às deformidades vertebrais das radiografias toracolombares em perfil.

No Estudo Europeu da Osteoporose Vertebral (EVOS), 15.700 homens e mulheres com 50 a 79 anos de idade foram envolvidos por meio de registros populacionais em 36 países. A prevalência de deformidade vertebral definida morfometricamente foi de 12%, aumentando em ambos os sexos, porém a curva era mais acentuada em mulheres. Houve forte associação entre o número de deformidades vertebrais, dor nas costas e perda de altura[5].

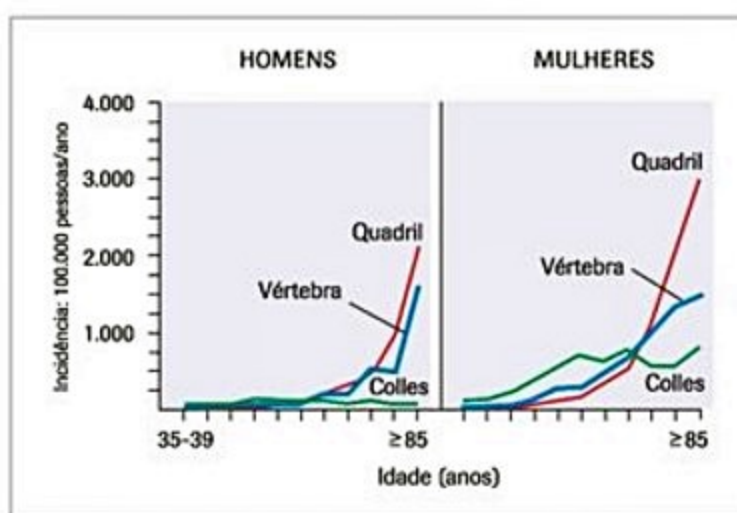



Figura 1. Taxa de incidência de fratura de quadril, vértebra e antebraço distal relacionado à idade em homens e mulheres. Dados provenientes de uma população de Rochester, Minnesota[2].

Em Rochester, Minnesota, a incidência de deformidades vertebrais observadas clinicamente foi de 30% entre todas as deformidades radiológicas, sugerindo que somente 1 em 3 deformidades chamam a atenção clínica[2]. Esses dados sugerem que um número importante de mulheres e homens idosos (que já apresentam elevado risco de fraturas) não têm deformidades vertebrais identificadas à radiografia.

Trabalho de base populacional realizado em São Paulo (*São Paulo Ageing and Healthy Study* – SPAH) encontrou alta incidência de fratura vertebral radiográfica (seguimento de uma média de 4,3 anos) de 17,1% em mulheres e 13% em homens idosos da comunidade[6]. Neste estudo, os fatores de risco associados à fratura vertebral em mulheres foram idade, fratura osteoporótica prévia e menor densidade mineral óssea[6]. Em homens, os fatores associados a esta fratura foram fratura prévia e maior quartil de distribuição do telopeptídio C-terminal do colágeno tipo I[6].

Fraturas do antebraço distal

A fratura de antebraço distal em geral se segue a uma queda com o braço estendido. A incidência dessa fratura

Tabela 1. Risco estimado de fratura durante a vida de mulheres e homens aos 50 anos de idade[2,3]

	Risco estimado			
Local de fratura	**Mulher branca (%)**	**Mulher negra (%)**	**Homem branco (%)**	**Homem negro (%)**
Quadril	16-17	6	5-6	3
Vértebra (clínica)	16	-	5	-
Vértebra (radiografia)	35	-	-	-
Antebraço distal	15-16	-	2-3	-
Qualquer da fraturas acima (clínica)	40	-	13	-

aumenta linearmente dos 40 aos 65 anos de idade. Em mulheres brancas, esse aumento é menos importante após os 65 anos, e em homens, a incidência permanece constante dos 20 aos 80 anos. As características epidemiológicas das fraturas de Colles parecem estar se modificando na última década, e este platô está sendo substituído pelo aumento na incidência destas fraturas entre as idades de 65 a 80 anos. Essas alterações sugerem que as características das quedas que predispõem às fraturas de punho têm sofrido alteração no passado recente (habilidade de usar o braço para se proteger)[4,5].

Agrupamento de fraturas

Estudos epidemiológicos sugerem que indivíduos com história de fraturas por fragilidade apresentam maior risco de desenvolver novas fraturas. Assim, a presença de deformidade vertebral prévia aumenta em 7 a 10 vezes o risco de deformidade vertebral subsequente[2]. Esse risco aumentado é comparável em indivíduos com antecedente de fratura de quadril para uma nova fratura.

Dados de Rochester, Minnesota, sugerem aumento no risco de fratura de quadril de 1,4 vez em mulheres e 2,7 vezes em homens após a ocorrência de fratura no antebraço distal[7].

As fraturas vertebrais foram significativamente aumentadas em todas as idades após a fratura de antebraço distal: 5,2 vezes em mulheres e 10,5 vezes em homens. De forma semelhante, indivíduos com deformidades vertebrais diagnosticadas radiologicamente têm aumento no risco de fraturas de membros inferiores[2].

Mortalidade das fraturas

Os padrões de mortalidade têm sido estudados nas três mais frequentes fraturas osteoporóticas. As taxas de sobrevida após fraturas de vértebras e de quadril foram encontradas ao redor de 80% do esperado para homens e mulheres de idade semelhante sem fraturas. A taxa de mortalidade após fratura de Colles não parece ser diferente da esperada para indivíduos sem fraturas[2,3].

Fisiopatologia

As fraturas são decorrentes da diminuição da resistência óssea e das quedas. A resistência óssea depende da quantidade e da qualidade do osso. Enquanto a quantidade óssea é avaliada pela densidade mineral óssea (DMO), sua qualidade depende de outros fatores, como forma e tamanho, remodelação, microarquitetura, mineralização óssea e qualidade da matriz[8,9]. Atualmente, considera-se que a massa óssea seja responsável por cerca de 50 a 70% da resistência do osso à fratura[10].

Quantidade óssea

A massa óssea depende do pico de formação e da subsequente perda. O pico de massa óssea representa a quantidade de osso adquirida no período de crescimento do esqueleto e sofre influências genéticas, como demonstram as diferenças raciais e a maior concordância da massa óssea entre gêmeos monozigóticos do que nos dizigóticos. É provável que parte desse efeito seja mediada pelo tamanho do esqueleto[11]. Outros fatores que influenciam a massa óssea máxima são dieta (especialmente a ingestão dietética de cálcio), exercício físico e época da puberdade. Um pico de massa óssea insuficiente na infância e na adolescência é importante para o desenvolvimento da osteoporose.

Depois que o pico de massa óssea é alcançado, a DMO permanece estável por anos e, então, começa a declinar por conta do predomínio da reabsorção sobre a formação, resultando em diminuição da massa óssea.

Na mulher, a perda óssea tem início na perimenopausa, embora o tempo preciso de início seja desconhecido. Uma vez que a menopausa se instala, ocorre aceleração da taxa de perda óssea. Durante os primeiros 5 a 10 anos após a menopausa, o osso trabecular é perdido mais rapidamente que o osso cortical, com taxas de 2 a 4% e 1 a 2% por ano, respectivamente. Assim, uma mulher pode perder de 10 a 15% do seu osso cortical e de 25 a 30% do seu osso trabecular. Essas taxas variam consideravelmente entre as mulheres, não sendo claro por que algumas são "perdedoras rápidas de osso"[12].

O mecanismo pelo qual a deficiência de estrogênio leva à perda óssea é complexo. A deficiência estrogênica aumenta a produção das citocinas que estimulam a reabsorção óssea, como as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF). A deficiência de estrogênio também pode diminuir a produção de osteoprotegerina, um membro solúvel da família TNF que reduz a osteoclastogênese. Por outro lado, o hipoestrogenismo pode reduzir a produção de fatores de crescimento que estimulam a formação de osso, como IGF-1 e TGF-beta[13].

A partir da 6ª década de vida, homens e mulheres sofrem declínio da massa óssea, sobretudo em virtude do balanço negativo na unidade de remodelação, pela menor atividade dos osteoblastos. A deficiência de vitamina D, que pode ocorrer nessa faixa etária, acarreta hiperparatireoidismo secundário que pode acentuar essa perda.

Qualidade óssea

Além da quantidade, a resistência óssea também depende de sua qualidade, a qual sofre a influência de vários fatores, como a forma e o tamanho. Assim, fraturas de colo do fêmur têm sido correlacionadas com a extensão do eixo do fêmur; provavelmente por essa razão, as mulheres japonesas têm metade das fraturas de colo de fêmur que as ocidentais[14]. Outro fator que interfere na qualidade óssea é a atividade do periósteo. Esta atividade ocorre durante toda a vida, conferindo resistência ao osso cortical; quando a formação óssea pelo periósteo é deficiente, essa resistência pode ficar comprometida[15].

Todos os materiais estruturais se desgastam e enfraquecem, e tal processo é denominado dano por fadiga. Como o osso é um tecido estrutural, está sujeito a este dano. Uma das finalidades da remodelação óssea é repa-

rar as fraturas por dano de fadiga que ocorrem no osso normal. Se essas fraturas ocorrem mais rapidamente do que o processo de remodelação possa reparar, ocorre aumento das fraturas por dano de fadiga. Tanto a remodelação óssea aumentada como a diminuída agregam o risco de fraturas. A remodelação aumentada é associada à maior taxa de perda óssea e pode ser um fator de risco para fratura independentemente da densidade mineral óssea, possivelmente por causa do número aumentado dos locais de osso a remodelar. Pode ocorrer a concentração de maior número de unidades de remodelação em locais submetidos à força de estresse produzindo pontos frágeis que possibilitam a microfratura óssea. O aumento das microfraturas ocasiona desorganização da microestrutura[16].

A intensidade da deformação óssea depende da magnitude da força aplicada, mas também da resistência dos materiais que compõem o osso. Esta resistência depende da proporcionalidade entre os cristais de hidroxiapatita e o colágeno tipo I: tanto o colágeno pouco quanto o muito mineralizado representam diminuição da resistência óssea ao traumatismo.

O risco de fratura depende também da qualidade da matriz óssea. O colágeno é a proteína de matriz mais abundante. Suas propriedades mecânicas, como resistência à tração e viscoelasticidade, são determinadas principalmente pelo padrão de formação da ligação cruzada (*cross-link*) entre as fibras de colágeno. O processo de maturação do colágeno possibilita a formação de maior número de *cross-link*, dando maior resistência ao osso. Nas condições de remodelação aumentada, há formação de menor número de *cross-link*[17].

A patogênese da fratura é complexa, sendo a diminuição da massa óssea o principal fator determinante de risco de fratura; no entanto, anormalidades na qualidade do osso também contribuem para o aumento da fragilidade óssea.

Etiologia

A osteoporose é uma síndrome classificada em primária e secundária. Na osteoporose primária, não são conhecidas as causas que produzem a diminuição da massa óssea. A osteoporose primária compreende a osteoporose juvenil, a idiopática e a involutiva (Quadro 2).

A osteoporose juvenil é bastante rara, acomete jovens de 8 a 14 anos durante o estirão do crescimento puberal e evolui rapidamente com fraturas vertebrais em alguns anos. A osteoporose juvenil tem curso clínico autolimitado, mas o paciente pode ter como sequelas deformidades vertebrais, como cifose e escoliose. O diagnóstico diferencial deve ser realizado principalmente com a osteogênese imperfeita. A osteoporose idiopática do adulto jovem também tem baixa prevalência, sua fisiopatologia é desconhecida e, provavelmente, inclui diferentes doenças ainda não definidas.

Na osteoporose primária involutiva, a relação com alguns fatores causais não implica o total esclarecimento patogenético. A osteoporose involutiva se caracteriza como pós-menopausa e senilidade. Embora a deficiência estrogênica seja importante na eclosão da osteoporose pós-menopausa, não é a única causa, uma vez que apenas cerca de 40% das mulheres na pós-menopausa desenvolvem osteoporose.

Na osteoporose secundária, a etiologia refere-se a grande número de doenças e condições especiais que podem levar à osteoporose, independentemente dos efeitos da menopausa em mulheres e o envelhecimento nas mulheres e nos homens (Quadro 2).

Quadro clínico

A diminuição da massa óssea é assintomática, sendo a osteoporose uma doença de evolução silenciosa, e o quadro clínico só se torna evidente por ocasião das fraturas, que ocorrem geralmente nas vértebras, terço distal do antebraço, do fêmur e do úmero.

Na história do paciente com osteoporose, devem-se pesquisar fraturas ósseas e avaliar fatores de risco e causas secundárias para perda óssea.

Quadro 2. Classificação de osteoporose generalizada
Osteoporose primária
Osteoporose juvenil idiopática
Osteoporose idiopática em adulto jovem
Osteoporose involucional
Osteoporose pós-menopausa
Osteoporose senil
Osteoporose secundária
Doenças endocrinológicas
Síndrome de Cushing
Hiperparatireoidismo
Hipertireoidismo
Hipogonadismo
Doença celíaca
Síndromes de má absorção
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Doença neurológica crônica
Artrite reumatoide
Aids/HIV
Neoplasias
Mieloma múltiplo
Linfoma e leucemia
Doenças hereditárias do tecido conjuntivo
Síndrome de Ehlers-Danlos
Homocistinúria
Síndrome de Marfan
Osteogênese imperfeita
Medicações

A fratura vertebral é a manifestação clínica mais comum da osteoporose. Esta fratura, em dois terços dos casos, é assintomática e diagnosticada na radiografia torácica ou abdominal realizada por outros motivos. Os pacientes podem permanecer assintomáticos até que tenham ocorrido várias fraturas e uma deformidade significativa tenha se instalado. As fraturas vertebrais podem se manifestar com dor aguda nas costas após movimento rápido de flexão, extensão ou mesmo após tossir ou espirrar. A maior parte das fraturas vertebrais ocorre na região torácica baixa ou lombar alta. A dor pode ser leve ou intensa, restrita ao sítio de fratura ou irradiada para a região anterior do abdome. Os episódios agudos de dor desaparecem após 4 a 6 semanas, mas podem recorrer com o desenvolvimento de novas fraturas. Fraturas vertebrais por osteoporose raramente estão associadas a complicações como "dor referida de raiz nervosa"; quando isso ocorre, outras causas de fratura ou dor devem ser investigadas, como doença metastática ou mieloma múltiplo ou mesmo simples hérnia de disco ou processo degenerativo com pinçamento de raiz.

Nos casos em que a fratura vertebral é indolor, ela pode ser diagnosticada por meio da perda da altura ou por aumento progressivo no grau de cifose dorsal. A perda progressiva da altura resulta no encurtamento progressivo da musculatura paravertebral e na contração ativa dos músculos paravertebrais, resultando em dor e fadiga muscular. Em alguns pacientes, as costelas inferiores podem encostar-se à crista ilíaca, levando ao desconforto, dor contínua e pronunciada distensão abdominal.

As alterações esqueléticas que acompanham a osteoporose podem reduzir a capacidade das cavidades torácica e abdominal, com consequente alteração das funções cardíaca, pulmonar, gástrica e vesical, dificultando a respiração e causando hérnia de hiato e incontinência urinária. Essas alterações vertebrais, em alguns pacientes, podem ocasionar limitação dos movimentos que causam impacto na vida diária, como se vestir, sair de casa, além de distorção da consciência do corpo, levando a depressão, ansiedade e redução do bem-estar.

As fraturas de quadril são relativamente comuns na osteoporose, afetando 15% das mulheres e 5% de homens após os 80 anos de idade. As fraturas femorais são, geralmente, decorrentes de queda, podendo, no entanto, acontecer espontaneamente. Elas ocorrem no colo do fêmur ou são transtrocantéricas, estas últimas mais comuns em indivíduos mais idosos. Outro sítio comum de fratura em indivíduos com osteoporose é o terço distal do antebraço. Tal fratura é causada por queda sobre a mão e também é conhecida como fratura de Colles.

Fatores de risco para osteoporose e fraturas

Na avaliação clínica de um paciente com suspeita de osteoporose, devem-se considerar inicialmente os fatores de risco e afastar causas secundárias de osteoporose.

Os fatores de risco mais importantes associados com o aumento de risco para fraturas osteoporóticas são: história pessoal de fratura na vida adulta, fratura por fragilidade em parente de 1º grau, baixo peso (< 57 kg) ou IMC < 19 kg/m², uso de glicocorticoide oral por mais de 3 meses, tabagismo atual e idade avançada. Outros fatores a serem considerados são: deficiência estrogênica em pessoas com menos de 45 anos, baixa ingestão de cálcio (durante a vida), baixa atividade física, ingestão de álcool > 2 doses/dia, déficit visual, quedas recentes, demência e saúde comprometida (Quadro 3)[18]. A existência de vários fatores de risco no mesmo indivíduo multiplica a probabilidade de fratura osteoporótica (Figura 2)[19].

As fraturas associadas à osteoporose são decorrentes de fragilidade e resultam geralmente de uma queda da própria altura ou de um trauma que não causaria dano

Quadro 3. Fatores de risco para osteoporose e fraturas

Maiores	Menores
História pessoal de fratura na vida adulta	Deficiência de estrogênio (menopausa < 45 anos)
História de fratura em parente de 1º grau	Baixa ingestão de cálcio durante a vida
História atual de tabagismo	Atividade física inadequada
Baixo peso (< 57 kg)	Alcoolismo
Uso de glicocorticoide	Quedas recentes
Idade avançada	
Déficit de visão	
Saúde comprometida	Demência

Figura 2. Incidência anual de fratura de quadril de acordo com o número de fatores de risco e a densidade óssea de calcâneo. Os fatores de risco incluíram idade > 80 anos, história materna de fratura de quadril, saúde debilitada, qualquer fratura (exceto quadril) após os 50 anos de idade, hipertireoidismo prévio, terapia atual (de longa data) com benzodiazepínicos, peso atual menor que aos 25 anos, ingestão de cafeína > 2 copos/dia, altura com 25 anos > 168 cm, frequência cardíaca > 80 bpm, inabilidade de levantar da cadeira sem usar os braços, percepção profunda no menor quartil, sensibilidade para visão no menor quartil, ficar de pé menos de 4 horas/dia, pulso cardíaco > 80 bpm[12].

no osso de resistência normal. Os principais fatores de risco para quedas são distúrbios na coordenação motora, alteração na marcha, diminuição da acuidade visual, uso de sedativos e outros fármacos.

As osteoporoses ditas secundárias estão associadas a uma série de doenças ou situações clínicas capazes de provocar osteoporose ou agravar uma forma primária já instalada. Elas podem ser suspeitadas na anamnese e durante o exame físico. Merecem atenção especial altura, deformidades na coluna vertebral, avaliação da força muscular, equilíbrio, marcha e sinais clínicos das doenças que causam a osteoporose secundária.

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico da osteoporose pode ser feito pela constatação de uma fratura por fragilidade (vertebral ou periférica) ou, antes que isso ocorra, pela medida da DMO. As técnicas de quantificação da massa óssea tornaram possível identificar pacientes com maior risco de desenvolver fraturas, bem como o monitoramento da massa óssea.

Densitometria óssea

A densitometria óssea de dupla emissão com fonte de raios X (DXA) ainda é o padrão de referência para diagnóstico, monitoração e investigação clínica do paciente com osteoporose. As indicações para avaliação de densidade óssea segundo a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) e a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens) estão no Quadro 4[20,21].

Na DXA, a massa óssea é relatada como um valor absoluto em g/cm², uma comparação para a média da massa óssea de um indivíduo jovem adulto saudável (escore T) e uma comparação pareada para idade e sexo de um padrão de referência (escore Z) (Figuras 3 e 4). O escore T é utilizado para predizer o risco de fratura e classificar a síndrome osteoporótica em mulheres pós-menopausadas (Quadro 1).

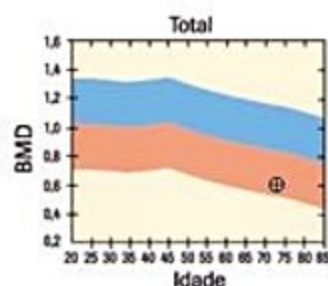
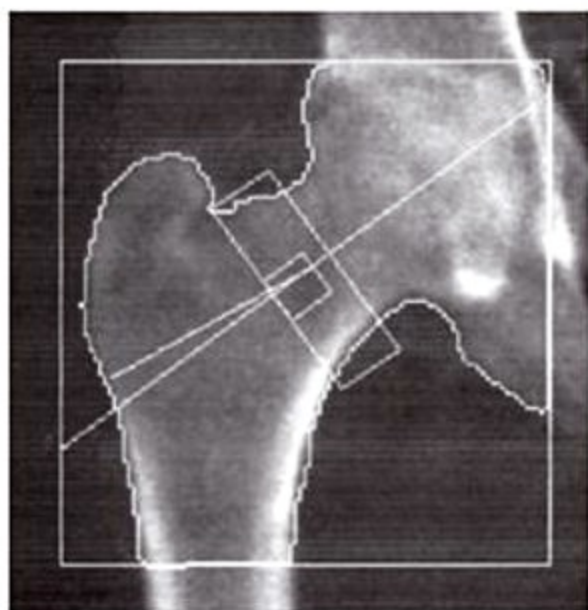
Região	Área (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm²)	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
L1	12,66	5,94	0,496	-5,0	46	-3,1	58
L2	11,80	6,85	0,558	-5,2	49	-3,1	62
L3	15,11	10,09	0,668	-4,7	56	-2,6	70
L4	15,63	11,29	0,722	-4,6	59	-2,3	74
Total	**55,20**	**33,90**	**0,614**	**-4,9**	**53**	**-2,8**	**67**

Figura 3. Densitometria óssea da coluna lombar em mulher pós-menopáusica demonstrando osteoporose na região de coluna lombar total L1-L4 (T-Score < -2,5 desvios padrão).

Quadro 4. Indicações para avaliação de densidade óssea[14,15]

Mulheres com 65 anos de idade ou mais
Homens com 70 anos de idade ou mais
Mulheres na pós-menopausa com menos de 65 anos de idade e homens (50-70 anos) com fatores de risco
Adultos com fraturas de fragilidade
Adultos com doença ou condição associada à perda de massa óssea
Adultos em uso de medicações associadas à baixa massa óssea ou à perda óssea
Pacientes em que a terapia farmacológica esteja sendo considerada
Pacientes em tratamento, a fim de monitorar a eficácia da terapêutica
Pacientes que não estejam em tratamento, nos quais a evidência de perda óssea poderia indicar tratamento

Em crianças, adolescentes, mulheres pré-menopáusicas e homens entre 20 e 50 anos, deve ser usado o Escore Z. Nesses casos, um escore Z de -2,0 DP ou inferior é definido como "abaixo da faixa esperada para a idade" e um escore Z acima de -2,0 deve ser classificado como "dentro dos limites esperados para a idade"[20,21].

Os locais mais comumente avaliados densitometricamente são a coluna e o quadril (DXA central), seguidos por regiões periféricas, como antebraço distal. Na coluna lombar, a DXA mede as vértebras individualmente, assim como a média da DMO de L1-L4. Na região do quadril, o colo do fêmur e o quadril total são as regiões de maior interesse clínico. O triângulo de Ward é a região de menor densidade óssea no quadril e é uma área com menor valor preditivo e de menor reprodutibilidade quando comparado com as outras regiões do quadril. Essas medidas centrais são usadas para o diagnóstico de osteoporose, para predizer o risco de fratura

Região	Área (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm²)	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
Neck	5,67	3,22	0,567	-2,7	60	-1,2	77
Tronch	12,14	5,11	0,421	-2,8	55	-1,7	67
Inter	18,07	13,39	0,741	-2,5	61	-1,4	74
Total	35,88	21,72	0,605	-2,7	59	-1,5	72

■ **Figura 4.** Densitometria óssea de quadril em mulher pós-menopáusica demonstrando osteoporose na região de colo de fêmur e fêmur total (T-Score < -2,5 desvios padrão).

e para seguimento do paciente em resposta à terapia antiosteoporótica.

A medida da DMO pela DXA é o melhor fator preditivo para o risco de fraturas de coluna e quadril. A fratura de coluna é inversamente proporcional ao conteúdo mineral ósseo. Para cada declínio de aproximadamente um desvio-padrão da massa óssea existe o aumento de 1,3 a 2,5 vezes no risco de fratura em qualquer região.

Avaliação de fraturas vertebrais

Como a maioria das fraturas vertebrais é assintomática, a radiografia da coluna vertebral deve ser realizada para esse diagnóstico. As radiografias da coluna torácica (T4-T12) e da coluna lombar (L1-L4), em perfil, devem ser realizadas nos pacientes em investigação para osteoporose, no sentido de identificar fraturas vertebrais assintomáticas. Utiliza-se a análise semiquantitativa de Genant para a classificação das fraturas vertebrais:

- Grau I ou deformidade leve: redução de 20 a 25% do corpo vertebral.
- Grau II ou fratura moderada: redução de 25 a 40% do corpo vertebral.
- Grau III ou fratura grave: redução > 40% do corpo vertebral[22].

Exames laboratoriais gerais

Alguns exames gerais devem ser realizados para afastar causas secundárias de perda de massa óssea (Quadro 5).

Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo

Os marcadores do metabolismo ósseo podem ser utilizados na monitoração da osteoporose e são divididos em marcadores de formação e de reabsorção óssea (Quadro 6). Os marcadores de formação óssea incluem a fosfatase alcalina total e a fração óssea (FAL-O), a osteocalcina (OC) e os propeptídios carboxil ou aminoterminais do colágeno tipo I. A FAL-O é uma enzima produzida somente pelos osteoblastos e essencial para a mineralização óssea. A OC é um pequeno peptídio do colágeno com função ainda desconhecida; é sintetizada pelos osteoblastos para ser incorporada na matriz óssea recém-formada. Uma fração da OC recentemente liberada entra em circulação e pode ser medida por radioimunoensaio. Os propeptídios carboxil ou aminoterminais do procolágeno tipo I são liberados pela molécula de colágeno I antes da incorporação em fibrilas da matriz do colágeno. Podem ser medidos no soro por imunoensaio[23].

Os marcadores da reabsorção óssea mais utilizados são produtos da degradação do colágeno. Os interligadores (*cross-links*) do colágeno tipo I, N-telopeptídio (NTx) e C-telopeptídio (CTx), são produtos da degra-

■ **Quadro 5.** Avaliação laboratorial geral de diminuição da massa óssea

Exame	Diagnóstico ou exclusão da patologia
Cálcio, fósforo sérico	Hiperparatireoidismo, osteomalacia
25-hidroxivitamina D	Deficiência de vitamina D, osteomalacia
Fosfatase alcalina	Osteomalacia, doença de Paget
Calciúria de 24 horas	Hipercalciúria, deficiência de vitamina D
Eletroforese de proteínas	Mieloma múltiplo
TSH	Hipertireoidismo
FSH	Menopausa
Testosterona livre	Hipogonadismo masculino
Anticorpos: antiendomísio, antitransglutaminase	Doença celíaca
Paratormônio intacto	Hiperparatireoidismo
Creatinina sérica	Insuficiência renal
Enzimas hepáticas	Insuficiência hepática
Cortisol livre, urina de 24 horas ou teste de supressão com dexametasona	Síndrome de Cushing

Quadro 6. Marcadores bioquímicos da remodelação óssea

Formação
Soro ▪ Osteocalcina* ▪ Fosfatase alcalina total e fração óssea* ▪ Propeptídios do colágeno tipo I – N terminal (P1NP)* ▪ Propeptídios do colágeno tipo I - C terminal (P1CP)
Reabsorção
Plasma/soro ▪ Fosfatase ácida tartarato resistente ▪ Piridinolina e deoxipiridinolina livre ▪ Telopeptídios interligadores do colágeno tipo I – C terminal (CTX)* ▪ N terminal (NTX) Sialoproteína óssea ▪ Urina ▪ Piridinolina e deoxipiridinolina livre ▪ Telopeptídio do colágeno tipo I – N terminal (NTX) ▪ Terminal C (CTX)
* Marcadores mais sensíveis e específicos para osteoporose.

dação do colágeno tipo I e podem ser medidos por imunoensaio na urina e atualmente também no soro. A piridinolina e a deoxipiridinolina (DPD) são covalentes interligadores (*cross-links*) encontrados no colágeno tipo I, liberados durante a reabsorção óssea, metabolizados e encontrados na urina livres ou ligados a peptídios. A fosfatase ácida tartarato-resistente (TRAP) é uma enzima liberada pelos osteoclastos e também derivada dos eritrócitos. Sua utilidade é limitada, uma vez que ela não é estável no soro, mesmo quando congelada. Atualmente, os melhores marcadores para reabsorção óssea são DPD e NTx ou CTx[23].

É importante lembrar que esses marcadores apresentam grande variabilidade no dia a dia, em especial quando medidos na urina, em que podem chegar a 30% no mesmo indivíduo em condições basais. Além disso, os níveis de marcadores bioquímicos, sobretudo os de formação, variam ao longo do ciclo menstrual, sendo mais elevados durante a fase lútea comparativamente à fase folicular. Alterações importantes de função renal também podem interferir de forma significativa no metabolismo e na excreção desses marcadores. Assim, a interpretação correta de valores de marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo requer conhecimento das condições de coleta da amostra, bem como da condição geral do paciente.

Prevenção e tratamento da osteoporose

O objetivo do tratamento da osteoporose é reduzir o risco de fratura. O tratamento ideal ainda é o preventivo, uma vez que nenhuma terapia restaura plenamente a massa óssea perdida. Ele baseia-se na otimização do pico de massa óssea na juventude, por impedir, sempre que possível, a perda da massa óssea, preservando assim a integridade estrutural do esqueleto. A terapêutica da osteoporose também pode envolver o tratamento de fraturas e doenças subjacentes. Basicamente consiste em medidas não farmacológicas, adequação do aporte de cálcio e vitamina D e medidas farmacológicas.

Medidas não farmacológicas

Nutrição

A dieta para tratamento (ou prevenção) de osteoporose inclui a ingestão adequada de calorias (evitar desnutrição), cálcio e vitamina D. Oxalatos (frutas ou vegetais) e fitatos (cereais e farinhas) em excesso, tetraciclina, sulfato ferroso e deficiência de vitamina D dificulta a absorção adequada de cálcio. O excesso de sódio, proteínas e uso de diuréticos (não tiazídicos) aumentam a excreção renal, piorando o balanço de cálcio do organismo. As carnes e os alimentos industrializados (congelados, enlatados e refrigerantes a base de cola) apresentam grande quantidade de fosfatos que, se presentes no lúmen intestinal, podem formar cristais com cálcio, impedindo a absorção.

Álcool e tabagismo

Constituem dois fatores de risco para a osteoporose, contribuindo para a perda da massa óssea e para as fraturas; seus efeitos parecem ser deletérios aditivos para a massa óssea.

Exercício

Nos indivíduos idosos, o exercício pode reduzir a taxa de perda óssea e melhorar a saúde e a força muscular, contribuindo para a prevenção de quedas e para menor risco de fraturas, porém a quantidade de exercício necessária para minimizar essa perda é desconhecida. Com base em evidências, recomendações gerais para atividade física devem ser feitas de acordo com a meta do programa de atividade física e o risco de fratura individual[24].

Indivíduos assintomáticos com densidade mineral óssea normal e/ou osteopenia leve têm menor risco de fratura e podem ser orientados para um exercício mais intenso, o qual ajuda a manter a massa óssea. Pacientes com osteoporose e/ou história de fratura atraumática apresentam maior risco e não existe evidência de que o exercício intenso, com impacto, corrija esta condição, podendo teoricamente causar mais fraturas. Assim, em indivíduos idosos com osteoporose, o foco primário para a atividade física é minimizar o trauma, mais do que construir massa óssea[24].

A inatividade física, a instabilidade postural e a fraqueza muscular são fatores que contribuem independentemente para o risco de fratura. Melhora da força muscular, do equilíbrio, da estabilidade, do tempo de movimento e da reação diminuem a predisposição a quedas. Atividades como andar, Tai chi chuan, dança e exercícios específicos para melhora do equilíbrio podem melhorar a postura, a força muscular e o equilíbrio[25]. Programas de exercícios específicos têm impacto maior que programas gerais para evitar quedas e eles podem melhorar significativamente a qualidade de vida e as funções do dia a dia. Exercícios posturais para aumentar a

força extensora das costas, corrigir a postura anteriorizada da cabeça, manter ou melhorar a amplitude do ombro e a estabilidade do tronco devem ser considerados individualmente[24].

Pacientes com diagnóstico de osteoporose devem evitar exercícios abdominais dinâmicos ou exercícios que requeiram movimentos de torção, abruptos ou de flexão e exercício com carga de alto impacto.

Atividades físicas para reduzir o risco de fraturas de quadril são mais utilizadas que aquelas relacionadas às fraturas vertebrais e de punhos. Tem sido demonstrado que o risco de fratura de quadril é significativamente menor com a prática de atividade física. Essa relação é sustentada não somente dentro da mesma comunidade, mas também entre várias comunidades. Assim sendo, comunidades com menor risco de fratura de quadril têm maior número de indivíduos que praticam mais atividade física. A redução do risco de fratura é maior em mulheres que participam de atividades moderadas e intensas, tais como tênis ou dança aeróbica, do que aquelas que fazem atividades de baixa intensidade, como caminhar, jardinagem ou dança social. No entanto, mesmo mulheres que fazem atividades de baixa intensidade têm redução no risco de fratura de quadril. Por isso, atividades de baixa intensidade são recomendações prudentes para mulheres sedentárias.

Em pacientes com fraturas vertebrais torácicas, ocorre o aparecimento da hipercifose torácica, com diminuição da altura e da dor na região de fratura. Esses pacientes devem ser orientados precocemente quanto à postura para que se evite a piora da cifose. Exercícios de fortalecimento e alongamento da musculatura extensora da coluna e respiração profunda ajudam a prevenir ou diminuir a curvatura. Também exercícios aeróbicos, como caminhar, pedalar bicicleta estacionária e subir escadas ajudam a manter a densidade mineral óssea na coluna e reduzir o risco de deformidade vertebral. A hidroterapia pode ser indicada em indivíduos com cifose intensa, com queixa dolorosa importante ou alteração do equilíbrio.

Medidas contra quedas

A maioria das fraturas de quadril e do antebraço é causada por quedas que podem ser prevenidas se cuidados forem tomados pelos pacientes e seus familiares: instalação de corrimãos nas escadas e nos banheiros; fixação de tapetes soltos e fios elétricos; garantia de boa iluminação e com luzes de emergência; uso de sapatos com saltos baixos e solas de borracha; evitar pisos escorregadios; uso de bengala ou andador se necessário; retirar objetos soltos no meio da sala e nas passagens.

Aporte de cálcio e vitamina D

De modo geral, a quantidade de cálcio ingerida diminui com o avançar da idade, e sua absorção declina após os 70 anos. A deficiência de cálcio estimula a secreção de PTH, ocasionando hiperparatireoidismo secundário que aumenta a reabsorção óssea.

A ingestão de 1.000 a 1.500 mg de cálcio pode diminuir a velocidade da perda óssea, especialmente em mulheres no período da menopausa e nas mulheres com idade avançada. Deve-se sempre estimular o aporte de cálcio pela dieta, porém quando estas quantidades não forem alcançadas pela dieta, a complementação com sais de cálcio deve ser prescrita.

O carbonato de cálcio é o suplemento mais recomendado por causa do baixo custo. A absorção é melhor quando administrado juntamente com as refeições, já que os alimentos estimulam a secreção gástrica e retardam o esvaziamento gástrico, facilitando a solubilização do sal. A absorção do citrato de cálcio é menos dependente da secreção gástrica, podendo ser ingerido longe das refeições. Os efeitos colaterais mais comuns dos suplementos de cálcio são a flatulência e a constipação intestinal que podem ocorrer com o carbonato de cálcio e, menos comumente, com o citrato de cálcio. O risco de nefrolitíase deve ser avaliado nos pacientes com história de calculose e hipercalciúria (excreção de cálcio urinário maior que 4 mg/kg de peso em 24 horas) que não possa ser controlada com um diurético tiazídico.

Na osteoporose senil, verifica-se diminuição da síntese da vitamina D. A dose recomendada de 800 a 1.000 UI/dia de colecalciferol possibilita a manutenção da concentração sérica adequada de 25-hidroxivitamina D. Pode-se utilizar o calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D) em doses diárias que variam de 0,25 a 0,50 mcg/dia, devendo-se monitorar os níveis de cálcio e a creatinina a cada 3 meses, dado o risco de hipercalcemia ou hipercalciúria.

Medidas farmacológicas

As medicações utilizadas para prevenção e/ou tratamento da osteoporose podem ser classificadas como antirreabsortivas ou anticatabólicas (alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrônico, denosumabe, raloxifeno, estrogênio, calcitonina), pró-formadoras ou anabólicas (teriparatida) e duplo mecanismo de ação (ranelato de estrôncio)[18,26,27]. As medicações anticatabólicas diminuem a remodelação óssea preservando a microarquitetura trabecular e cortical. O aumento da massa óssea é geralmente discreto. Os compostos atualmente utilizados no tratamento e na prevenção da osteoporose são mostrados no Quadro 7.

Bisfosfonatos

São medicamentos anticatabólicos com alta afinidade pela hidroxiapatita óssea, onde se depositam por longos períodos. Ao serem capturados pelos osteoclastos, inibem a atividade acelerando a apoptose, diminuindo a reabsorção óssea e a osteoclastogênese. Os bisfosfanatos podem ser classificados em dois grupos baseados no seu modo de ação. Os que se assemelham ao pirofosfato (como clodronato e etidronato) com ação citotóxica na adenosina trifosfato (ATP) e os bisfosfanatos mais potentes contendo nitrogênio (alendronato, risendronato, pamidro-

■ **Quadro 7.** Medicações utilizadas no tratamento e/ou na prevenção da osteoporose[11,19,20]

Medicação	Dose	Redução do risco de fratura	Efeitos colaterais	Aprovação pelo FDA
Alendronato	35-70 mg/sem 5-10 mg/dia Oral	Vertebral, não vertebral, quadril	Esofagite, mialgia	Prevenção, tratamento
Risedronato	35 mg/sem 5 mg/dia Oral	Vertebral, não vertebral, quadril	Esofagite, mialgia	Prevenção, tratamento
Ibandronato	150 mg/mês Oral	Vertebral, não vertebral	1ª dose (mialgia, artralgia, febre)	Prevenção, tratamento
Ácido zoledrônico	5 mg/ano IV	Vertebral, não vertebral, quadril	1ª dose (mialgia, artralgia, febre), ONM, fratura atípica	Prevenção, tratamento
Denosumabe	60 mg/6 meses SCo	Vertebral, não vertebral, quadril	ONM, fratura atípica, celulite	Prevenção, tratamento
Raloxifeno	60 mg/dia Oral	Vertebral	Fogacho, naúsea, câibras, tromboembolismo	Prevenção, tratamento
Estrogênio (conjugado equino)	0,3-1,25 mg/dia Oral	Vertebral, não vertebral (0,625 mg)	Câncer de mama, doença cardiovascular, tromboembolismo	Prevenção
Teriparatida (PTH 1-34)	750 mcg/injeção 20 mcg/dia SC	Vertebral, não vertebral	Hipercalciúria, câibras	Tratamento
Ranelato de estrôncio*	2 g/dia sachê/oral	Vertebral, não vertebral, quadril	Tromboembolismo, eventos cardiovasculares	Tratamento da osteoporose grave

ONM: osteonecrose de mandíbula.
* Medicação de Laboratório Europeu (França), não aprovada nos Estados Unidos.

nato e ácido zoledrônico) que induzem à apoptose dos osteoclastos por efeitos no metabolismo do mevalonato interferindo com a prenilação de proteína.

A absorção dos bisfosfonatos é baixa, apenas 1 a 3% da dose ingerida é prejudicada pela ingestão concomitante de alimentos contendo cálcio, ferro, café, chá e sucos de frutas. Por isso, a administração oral dos bisfosfonatos deve ser feita em jejum, com um copo de água, e a ingestão de alimentos só deve ser feita após um intervalo de 30 minutos.

O *clearance* dos bisfosfonatos é rápido, sendo que cerca de 50% se depositam no osso, preferencialmente nas áreas de reabsorção, e 50% são eliminados na urina. A meia-vida dos bisfosfonatos no osso é provavelmente de muitos anos.

Os bisfosfonatos, em geral, são bem tolerados; entretanto, cerca de 10% dos pacientes que usam o medicamento oral podem apresentar sintomas relacionados à esofagite ou, mais raramente, a úlceras esofágicas e até à perfuração esofágica. Os sintomas de esofagite normalmente começam dentro de 1 mês do início da terapia. Para minimizar o risco, deve ser tomado com um copo de água, e o indivíduo não deve deitar nos 30 minutos seguintes. Se o paciente, por alguma razão, ficar acamado, a medicação não deve ser administrada. Outras contraindicações incluem sintomas de doença ativa do trato gastrointestinal alto, osteonecrose de mandíbula e arritmias. Os bisfosfonatos atravessam a placenta, causando efeito deletério sobre o feto. Por isso, são contraindicados durante a gravidez e a lactação, e a indicação na idade fértil precisa ser bem analisada.

Os bisfosfonatos aprovados para uso na osteoporose são o alendronato, o risedronato, o ibandronato e o ácido zoledrônico, com resultados muito semelhantes em termos de ganho de massa óssea e na redução do risco relativo de fraturas vertebrais e não vertebrais (reduz cerca de 50% de novas fraturas vertebrais)[28]. A dose indicada de alendronato dissódico é de 10 mg/dia ou 70 mg em dose semanal única; o risedronato pode ser prescrito na dose de 5 mg/dia ou dose única semanal de 35 mg[29]. A dose única semanal é mais bem aceita, facilitando sua adesão ao tratamento. O ibandronato é utilizado na dose de 150 mg por via oral, 1 vez/mês[30]. O ácido zoledrônico, na dose de 5 mg endovenoso, 1 vez/ano mostrou ser eficaz, com redução significativa da incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, bem como melhora significativa da densidade óssea[31]. Além disso, essa medicação utilizada até 90 dias após uma cirurgia de fratura osteoporótica de quadril mostrou melhora da sobrevida e redução da taxa clínica de novas fraturas[32]. O pamidronato dissódico por via endovenosa também é uma opção para pacientes com intolerância oral ao uso dos bifosfonatos.

Além de serem medicamentos de escolha para o tratamento da osteoporose, particularmente quando há indícios de remodelação aumentada, os bisfosfonatos também estão indicados na prevenção da perda óssea em pacientes recebendo glicocorticoides. A duração ideal do tratamento é desconhecida, embora o uso contínuo por 7 anos tenha sido bem tolerado. Os estudos histomorfométricos da

biópsia óssea dos pacientes em tratamento com bisfosfonatos mostraram diminuição acentuada da frequência de ativação e ausência de osteomalacia.

Denosumabe

O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano contra o ligante do receptor ativador do fator nuclear do kappa B (RANKL), citocina pertencente à família do TNF. Inibindo a ação do RANKL, este anticorpo reduz a diferenciação, a atividade e a sobrevida dos osteoclastos[33].

O estudo FREEDOM demonstrou que o denosumabe, comparado com o grupo placebo, foi eficaz na redução de novas fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril em mulheres na pós-menopausa com osteoporose[33]. A idade na avaliação basal, a DMO, o remodelamento ósseo, o uso prévio de medicamentos e o histórico de fraturas não demonstraram influenciar os resultados[34].

O denosumabe na dose de 60 mg administrado de forma subcutânea a cada 6 meses foi aprovado para:

- Tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose com alto risco de fratura ou pacientes que apresentaram falência ou são intolerantes a outros tratamentos para osteoporose.
- Tratamento de perda óssea por terapia de supressão hormonal (terapia de privação de androgênio) em pacientes com câncer de próstata[35].
- Tratamento de perda óssea em mulheres com neoplasia de mama recebendo terapia adjuvante com inibidor da aromatase[35].

O denosumabe também pode ser utilizado em:

- Pacientes com disfunção renal, uma vez que não há metabolização do medicamento pelos rins[35].
- Pacientes com metástases ósseas, já que o denosumabe foi avaliado em comparação ao ácido zoledrônico na redução de complicações esqueléticas, como fratura, dor e hipercalcemia, e foi associado a menor risco de desenvolvimento de complicações esqueléticas e diminuição da dor associada, sem diferença em relação à sobrevida[35].

Ranelato de estrôncio

É uma medicação que tem ação única no metabolismo ósseo, uma vez que parece simultaneamente aumentar a formação e diminuir a reabsorção óssea. Em estudo *in vitro*, esse fármaco mostrou aumentar a formação óssea decorrente do aumento na replicação de pré-osteoblastos em osteoblastos, levando, assim, ao aumento na síntese da matriz óssea. A diminuição da reabsorção óssea parece ser secundária à redução da diferenciação de pré-osteoclastos em osteoclastos[27].

A eficácia antifratura do ranelato de estrôncio, na dose de 2 g/dia, foi avaliada em dois grandes estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que envolveram mais de 6.700 mulheres pós-menopausadas: o SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*) e o TROPOS (*TReatment Of Peripheral Osteoporosis Study*). Uma análise de 3 anos do estudo SOTI mostrou que a redução no risco de fraturas, em comparação ao placebo, foi de 49% no 1º ano de tratamento e 41% durante os 3 anos. Após 36 meses, o aumento da DMO foi de 14,4% na coluna lombar e 8,3% no colo femoral. O RE também se mostrou capaz de reduzir em 36% ($p = 0,046$) o risco de fraturas do fêmur em pacientes de alto risco[27,36].

Alimentos como leite e derivados reduzem a absorção de ranelato de estrôncio. Recomenda-se que a medicação seja tomada preferencialmente ao deitar, 2 horas após o jantar. A absorção de tetraciclinas ou quinolonas orais é inibida pelo ranelato de estrôncio, cuja administração deve ser temporariamente interrompida. O ranelato de estrôncio é bem tolerado, e os efeitos colaterais mais comuns são náuseas e diarreia. Em alguns estudos, observou-se risco aumentado para fenômenos tromboembólicos.

Raloxifeno

O raloxifeno é um modulador seletivo dos receptores estrogênicos (SERM – *selective estrogen receptor modulators*), sendo conceituado como composto que se liga ao receptor estrogênico com alta afinidade e que exerce tanto efeito agonista quanto antagonista em relação aos estrogênios, de maneira tecido-específica. O raloxifeno é o primeiro SERM aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para a prevenção e o tratamento da osteoporose; apresenta ação agonista sobre os metabolismos lipídico e ósseo, e antagonista em relação às mamas.

No osso da mulher pós-menopausa com osteoporose, o raloxifeno diminui de 30 a 40% os marcadores da remodelação óssea depois de 1 ano e aumenta a densidade mineral óssea em 2 a 3% após 3 anos. Em relação ao efeito do raloxifeno na redução do risco de fraturas, observou-se redução de cerca de 50% da taxa de novas fraturas vertebrais sem fraturas anteriores e 30% nas pacientes com fratura vertebral anterior. Não houve redução do risco de fraturas que não as vertebrais, e observou-se redução significativa no risco de novos casos de câncer de mama após 4 anos de terapêutica. Essa terapia não alterou significativamente os riscos de eventos cardiovasculares no estudo como um todo, porém os reduziu em mulheres com aumento do risco cardiovascular. A dose de raloxifeno aprovada para prevenção e tratamento é de 60 mg/dia, podendo ser administrada com a refeição[18,26].

Estrogênios

A terapia de reposição hormonal (TRH) normalmente consiste em estrogênio e progesterona em mulheres na pós-menopausa com o útero, e só estrogênio em histerectomizadas. Os benefícios e os riscos de TRH devem ser explicados para as pacientes. O uso de estrogênios conjugados na dose de 0,625 mg/dia reduziu em 33% as fraturas de fêmur proximal no estudo da *Women's Health Initiative* (WHI), além de reduzir as fraturas vertebrais já demonstradas em outros estudos. A dose ideal, ou nível sérico de estrogênio para efeito ótimo sobre o osso, não está definida. Doses menores preconizadas atualmente são capazes de reduzir a perda óssea decorrente da menopausa, entretanto, faltam resultados sobre redução do risco de fraturas. Embora essa terapêutica seja eficaz, a indicação tem sido

reconsiderada com base nos efeitos indesejáveis não ósseos descritos com essa terapia, como o aumento do câncer de mama e das doenças cardiovasculares[37,38].

Outros ensaios clínicos em mulheres pós-menopausadas mostraram que, para idosas com doença coronariana estabelecida e condições médicas relacionadas ao estrogênio, não houve efeitos benéficos cardíacos da reposição hormonal, em contraste com o uso em mulheres saudáveis e jovens em que a TRH tem efeito positivo. Se o envelhecimento e a arteriosclerose progressiva impedem a habilidade aparente do estrogênio em proteger o sistema cardiovascular é incerto, esses achados, porém, podem refletir a inabilidade do estrogênio de alterar o endotélio, uma vez que este está coberto por placa arteriosclerótica e existe inabilidade para amplificar os efeitos benéficos da medicação cardíaca poderosa ou inabilidade de demonstrar qualquer efeito benéfico quando a paciente já apresenta um efeito deletério inicial.

No momento, a partir do estudo WHI, a recomendação da terapia de reposição com estrogênio para a prevenção da osteoporose e fraturas deve ser feita com cautela, principalmente se essa paciente apresentar fatores de risco ou doença cardiovascular estabelecida[37,38].

Calcitonina

A calcitonina é um peptídio produzido pelas células parafoliculares da tireoide. A ação no osso se faz pela inibição direta da atividade dos osteoclastos. Além disso, apresenta ação analgésica, atuando no sistema nervoso central liberando a endorfina, sendo bastante eficaz em reduzir a dor associada à fratura vertebral aguda[12,19]. A via de administração pode ser parenteral (subcutânea ou intramuscular) ou *spray* nasal. É utilizada nas pacientes com osteoporose que apresentam exames laboratoriais indicando remodelação óssea aumentada.

Os trabalhos realizados com calcitonina mostraram, em relação à massa óssea, aumento de 1 a 1,5% na coluna e nenhum ganho no fêmur; em relação a fraturas, diminuição em 33% das fraturas vertebrais.

Em razão da ausência de efeitos colaterais, a calcitonina pode ser considerada em mulheres pré-menopausa, não grávidas, com osteoporose.

Teriparatida (PTH 1-34 recombinante humano)

A teriparatida é constituída pelos primeiros 34 aminoácidos da molécula de PTH humano e estimula a atividade dos osteoblastos, aumentando a formação óssea.

A secreção contínua de PTH leva a uma resposta catabólica no esqueleto, o que é demonstrado pelo modelo de hiperpartireoidismo primário grave. No entanto, se o PTH for administrado em dose baixa, observa-se de modo intermitente uma propriedade anabólica importante, principalmente em osso trabecular. O PTH em doses diárias (20 mcg pela manhã) diminui a apoptose dos osteoblastos, aumentando a atividade formadora. Nessa dosagem, em injeções subcutâneas por 18 a 24 meses, reduziu as fraturas vertebrais em cerca de 65% e as não vertebrais em mais de 50%[36]. A principal limitação é o custo, devendo ser restrito a casos de moderada a alta gravidade, com fraturas já presentes ou alto risco de fraturas e naqueles com resposta eficaz aos bifosfonatos.

Está contraindicado na presença de hipercalcemia e em situações com alta remodelação óssea, como na fase de crescimento, metástases ósseas ou na doença de Paget. Para melhores resultados, o paciente deve estar pleno de vitamina D. Após o término do tratamento, é necessário o uso de uma medicação antirreabsortiva. Entretanto, não se recomenda o uso de bisfosfonato associado à teriparatida[26,39].

Outros medicamentos

Anabolizantes

São derivados sintéticos da testosterona, com reduzidos efeitos androgênicos. Possuem efeito estimulador da formação óssea, embora o ganho efetivo na densidade óssea seja pequeno. A melhora clínica deve-se, provavelmente, ao aumento da massa muscular e à melhora do estado geral dos pacientes. Devem ser indicados para idosos, com musculatura reduzida. A dose preconizada do decanoato de nandrolona é de 50 mg intramuscular a cada 21 dias, com efeitos colaterais (mudança do timbre da voz, hirsutismo) reduzidos nessa dosagem. Está contraindicado em mulheres jovens e portadores de dislipidemias ou carcinoma prostático.

Tiazídicos

Aumentam a reabsorção tubular do cálcio e poderiam diminuir a perda óssea, mas o papel no gerenciamento da osteoporose não está estabelecido.

Indicações do tratamento

A decisão do tratamento do paciente com osteoporose baseia-se na análise do risco de fratura, na eficácia e na tolerância às medicações.

Pacientes com fraturas prévias e fragilidade

A história de uma fratura por fragilidade óssea indica a necessidade de tratamento medicamentoso. As fraturas vertebral e do quadril deveriam sempre ser tratadas, já que o risco de uma nova fratura vertebral é muito alto, ao redor de 20% nos 12 meses seguintes. O tratamento de primeira linha são os bisfosfonatos. O ranelato de estrôncio, o raloxifeno e os estrogênios representam medicações alternativas, sobretudo em mulheres mais jovens. A calcitonina é outra opção, embora a evidência de eficácia seja limitada. Todavia a avaliação da DMO não seja necessária para decisão do tratamento nos pacientes que apresentam fratura por fragilidade vertebral e de fêmur, esse é o exame normalmente solicitado. Dada à dificuldade de interpretação, se uma fratura de antebraço é causada por fragilidade, a medida da DMO em coluna lombar e fêmur é necessária para orientar a conduta terapêutica.

O benefício da terapia da osteoporose estabelecida é limitado se a expectativa de vida for curta. Em qualquer opção de tratamento, a oferta de cálcio e vitamina D deve ser adequada.

Pacientes sem fraturas

As mulheres que apresentam escore T abaixo de -2,5 DP na densitometria óssea de coluna lombar ou quadril têm osteoporose e devem ser tratadas, a menos que a expectativa de vida seja curta ou o risco de fratura seja baixo. Por exemplo, mulheres com mais de 80 anos de idade, sem risco adicional para fraturas, podem ser tratadas só com cálcio e vitamina D.

O tratamento de mulheres com osteopenia (escore T entre -1 e -2,5 DP) é mais polêmico. A decisão de tratar ou não se baseia no risco de fratura do indivíduo e depende da magnitude do déficit em DMO e de fatores de risco aditivos, como idade, história materna de fratura de quadril, baixo peso corpóreo, risco de quedas etc., e a ferramenta FRAX pode ajudar nesta avaliação[40].

Avaliação do tratamento

Ao se avaliar a eficácia das diferentes terapias, é importante considerar como a resposta será monitorada. Há várias abordagens para a monitoração da terapia[12]. A medida de DMO em coluna e fêmur pode ser repetida depois de 1 ano de tratamento. Se existe diminuição significativa em ambos os locais depois de 1 ano, a terapia deve ser modificada. Se existe perda em um local e nenhuma mudança ou aumento no outro local, as medidas da DMO devem ser repetidas em 1 ano.

A abordagem recomendada é a combinação da medida de marcadores do metabolismo ósseo com medida de DMO. Antes do início do tratamento, são medidos a DMO e um marcador de reabsorção óssea. Após 3 a 6 meses, deve ser repetida a medida do marcador de reabsorção óssea. A diminuição superior a 30% do valor basal indica que a medicação está provavelmente tendo o efeito desejado, e terapia deve ser continuada por 1 ano, quando a densidade mineral óssea deve então ser repetida.

A avaliação da fratura é feita em toda consulta por meio da anamnese e da medida da estatura. A radiografia de coluna toracolombar é realizada sempre que se constata redução maior ou igual a 3 cm na estatura do paciente e após 3 anos para todos os pacientes. A densitometria óssea é realizada anualmente, e o CTx em todas as consultas.

O alendronato é um bisfosfonato benéfico na prevenção de fraturas vertebrais, de quadril e outras fraturas não vertebrais em mulheres pós-menopausa. Estudos clínicos demonstraram também aumento consistente da massa óssea em todas as regiões medidas.

Considerações finais

A osteoporose é uma doença frequente na população, mas o diagnóstico não é sucessivamente realizado pelo clínico.

Os fatores envolvidos na fratura osteoporótica são a resistência óssea diminuída e a tendência de quedas. A resistência depende da quantidade e da qualidade óssea.

O diagnóstico baseia-se na presença de fratura de fragilidade ou na avaliação da densitometria óssea (escore T < -2,5 DP em mulheres na pós-menopausa).

Exames laboratoriais devem ser realizados para afastar causas secundárias de osteoporose densitométrica.

Fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose e/ou fraturas devem ser considerados para a decisão terapêutica.

As medidas gerais para prevenção e tratamento da osteoporose envolvem dieta, atividade física, cessação de tabagismo e meios para evitar quedas.

As opções terapêuticas para o tratamento da osteoporose incluem bisfosfonatos, denosumabe, ranelato de estrôncio e raloxifeno. A teriparatida (PTH 1-34 recombinante humano), pelo alto custo, é reservada para os casos mais graves.

Referências bibliográficas

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis: prevention, diagnosis and therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95.
2. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res. 1992;7(9):1005-10.
3. Nevitt MC. Osteoporosis and fragility fractures in the elderly. In: Rosen CJ, Glowacki J, Bilezikian JP (eds.). The aging skeleton. San Diego: Academic Press, 1999. p.349-57.
4. Melton LJ. Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ (eds.). Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. New York: Raven Press, 1988. p.133-54.
5. Laet C, Reeve J. Epidemiology of osteoporosis fractures in Europe. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds.). Osteoporosis. San Diego: Academic Press, 2001. p.585-97.
6. Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L et al. Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study.Osteoporos Int. 2014;25(12):2805-15.
7. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ III. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. Osteoporosis Int. 1999;9:469-75.
8. Seeman E, Delmas PD. Bone quality - the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med. 2006;354(21):2250-61.
9. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest. 2005;115(12):3318-25.
10. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. J Bone Miner Res. 2005;20(2):177-84.
11. Finkelstein JS. Osteoporosis. In: Goldman L (ed.). Cecil textbook of medicine. 22.ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p.1547-55.
12. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev. 2002;23(3):279-302.
13. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. J Clin Invest. 2006;116(5):1186-94.
14. Eastell R. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. In: Favus MJ (ed.). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6.ed. Washington D.C.: ASBMR, 2006. p.259-62.
15. Seeman E. The periosteum - a surface for all seasons. Osteoporos Int. 2007;18(2):123-8.
16. Davison KS, Siminoski K, Adachi JD, Hanley DA, Goltzman D, Hodsman AB et al. Bone strength: the whole is greater than the sum of its parts. Semin Arthritis Rheum. 2006;36(1):22-31.
17. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. Osteoporos Int. 2006;17(3):319-36.
18. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. JAMC. 2002;167(10 suppl):1-34.
19. Ross PD, Santora A, Yates J. Epidemiology and consequences of osteoporotic fractures. In: Rosen CJ, Glowacki J, Bilezikian JP (eds.). The aging skeleton. San Diego: Academic Press, 1999. p.339-47.
20. Binkey N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. J Clin Densitom. 2006;9:4-14.
21. Zerbine CA, Pippa MG, Eis SR, Catro ML, Neto HM, Tourinho TF et al. Densitometria clínica-Posições oficiais 2006. Rev Bras Reumatol. 2007;47:25-33.
22. Genant HK, Jargas H, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, Cummings SR. Comparations of semiquantitative visual and quantitative morphometric assess-

ment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The study of osteoporotic fractures research group. J Bone Miner Res. 1996;11:984-6.
23. Guanero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds.). 2.ed. San Diego: Academic Press, 2001. p.459-77.
24. Forwood MR. Exercise recommendations for osteoporosis. Australian Family Physician. 2000;29:761-4.
25. Madureira MM, Takayama L, Gallinaro AL, Caparbo VF, Costa RA, Pereira RM. Balance training program is highly effective in improving functional status and reducing the risk of falls in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. Osteoporos Int. 2007;18:419-25.
26. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. N Eng J Med. 2005;353:595-603.
27. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector T et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Eng J Med. 2004; 350:459-68.
28. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med. 1995;333(22):1437-43.
29. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2004;75(6):462-8.
30. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004;19(8):1241-9.
31. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007;356(18):1809-22.
32. Lyles KW, Cólon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med. 2007;357(18): 1799-809.
33. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361(8): 756-65.
34. Rizzoli R, Boonen S, Bone HG, et al. The effect of denosumab on vertebral fracture risk by type and subgroup: resuls from FREEDOM trial. Osteoporosis Int. 2010;21:357-58.
35. Choi HJ. New antiresorptive therapies for postmenopausal osteoporosis. J Menopausal Med. 2015;21(1):1-11.
36. Naveau B. Strontium: a new treatment for osteoporosis. Joint Bone Spine. 2004;71(4):261-3.
37. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321-33.
38. Anderso'''n GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(14):1701-12.
39. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344:1434-41.
40. Moon RJ, Harvey NC. Identification of patient profile for treatment. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(6):767-82.

3 Hiperparatireoidismo Primário

Regina Matsunaga Martin
Bruno Ferraz de Souza
Pedro Henrique Silveira Corrêa

SUMÁRIO

Definição

O hiperparatireoidismo primário (HPP) é uma doença originada nas paratireoides e decorrente da secreção aumentada ou inadequada do paratormônio (PTH), o que resulta em hipercalcemia crônica. Esse conceito tem sido ampliado com o reconhecimento da apresentação normocalcêmica que tem como principal diferencial o hiperparatireoidismo secundário[1-5].

Dados epidemiológicos

O HPP é uma doença osteometabólica frequente e a incidência tem aumentado, nos últimos anos, nos países que introduziram a dosagem sistemática do cálcio sérico por analisador automático. A prevalência estimada de HPP é de um caso em cada mil indivíduos, dependendo do país analisado. Embora possa se manifestar em qualquer faixa etária, ocorre preferencialmente após os 50 anos e a apresentação mais comum é o adenoma único esporádico[6].

Etiologia

Cerca de 80 a 85% dos casos de HPP originam-se de adenomas únicos de paratireoides, 15% dos casos envolvem doença multiglandular paratireoidiana (hiperplasia e adenomas múltiplos) e somente 1 a 2% dos casos são causados por carcinomas.

Os adenomas únicos de paratireoides esporádicos ocorrem em qualquer idade, mas são mais prevalentes após os 50 anos e nas mulheres, na proporção de 3:1 ou de 2:1 a depender da casuística[6].

A origem clonal da maior parte dos adenomas de paratireoide sugere que defeitos em genes envolvidos no controle do crescimento celular paratireoidiano estejam presentes conferindo vantagem biológica seletiva. Nesse sentido, destacam-se a hiperexpressão do oncogene ciclina D1 e a inativação somática do *MEN1* (gene supressor tumoral)[7,8].

Mais raramente, histórias de irradiação cervical pregressa ou de radioiodoterapia para o tratamento de doenças tireoidianas benignas ou malignas têm sido apontadas como fatores de risco para o desenvolvimento do HPP[9-11].

O uso crônico de lítio, por mecanismos ainda não bem elucidados, está relacionado ao aumento de PTH, hipercalcemia e hipocalciúria em uma pequena parcela de usuários e nem sempre reversível após a suspensão. Diversas publicações têm alertado para o efeito indutor de HPP cursando tanto com hiperplasia como adenomas de paratireoide[12,13].

As apresentações multiglandulares geralmente envolvem uma causa genética e, por isso, costumam ser familiares. Entre as causas genéticas, com base molecular definida, destacam-se: a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1), a neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM2A), a neoplasia endócrina múltipla tipo 4 (NEM4), o hiperparatireoidismo neonatal grave (HPTNG), a hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) e a síndrome de hiperparatireoidismo associada ao tumor de mandíbula (HPT-JT: *hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome*)[14] (Quadro 1).

Quadro 1. Causas genéticas de hiperparatireoidismo primário

Apresentação clínica	Genes responsáveis	Proteína (função)
NEM1	*MEN1*	Menin (supressor tumoral)
NEM2 ou NEM2A	*RET*	Ret (proto-oncogene)
NEM4	*CDKN1B*	p27 (supressor tumoral)
HPTNG	*CASR*	CASR (proteína de membrana)
HHF1	*CASR*	CASR (proteína de membrana)
HHF2	*GNA11*	G-alfa-11 (via de sinalização do CASR)
HHF3	*AP2S1*	AP2-sigma-2 (via de sinalização do CASR)
HPT-JT	*HRPT2*	Parafibromina (supressor tumoral)
	CDKN1A	p21 (supressor tumoral)
	CDKN2B	p15 (supressor tumoral)
HPP familiar isolado	*CDKN2C*	p18 (supressor tumoral)
	MEN1, *CASR* ou *HRPT2*	Já citadas

A NEM1 é uma doença autossômica dominante causada por mutações no gene *MEN1* que codifica a proteína nuclear menin, um supressor tumoral. Caracteriza-se pela associação de HPP, tumores neuroendócrinos enteropancreáticos (insulinomas, gastrinomas, VIPomas entre outros) e tumores de adeno-hipófise. Mais raramente outras neoplasias podem ser encontradas como lipomas, tumores carcinoides e de córtex adrenal. O HPP é o principal componente da NEM1, sendo geralmente a primeira manifestação (entre 20 e 30 anos) e atingindo quase 100% de penetrância por volta dos 50 anos de idade, sem predomínio entre os sexos. De acordo com diferentes levantamentos, a NEM1 é responsável por 1 a 18% dos casos de HPP[15].

A NEM2 é uma síndrome genética autossômica dominante determinada por mutações *missense* no proto-oncogene *RET* com diferentes penetrâncias produzindo três variantes: NEM2A, NEM2B e carcinoma medular de tireoide (CMT). Os pacientes com NEM2 têm risco de 70 a 100% de desenvolver carcinoma medular de tireoide, que é a causa mais importante de mortalidade. Dessas variantes, a NEM2A é a mais comum e a única que se apresenta hiperparatireoidismo primário. Além do CMT e do HPP, a NEM2A se caracteriza pela presença de feocromocitoma. Diferentemente da NEM1, o HPP ocorre em somente 10 a 30% dos casos, geralmente diagnosticado após a terceira década de vida e, excepcionalmente, como primeira manifestação[16].

Em 2006, uma nova causa de NEM, bastante rara, caracterizada pela ocorrência de HPP e tumores de adeno-hipófise em associação com tumores adrenais, renais e de órgãos reprodutivos foi reconhecida e passou a ser designada como NEM4 para ser discriminada da NEM1, e porque a tendência atual é de se classificar a NEM2A como NEM2 e a NEM2B como NEM3. A NEM4 também apresenta herança autossômica dominante e é atribuída a mutações no gene *CDNK1B* que codifica a proteína p27[15,17].

Fisiologicamente, o CASR é expresso em vários tecidos e quando nas paratireoides e nos rins permite o controle do cálcio extracelular dentro de limites estreitos. Em níveis extracelulares aumentados de cálcio, os CASR assumem a conformação ativada e determinam a inibição de vias intracelulares que vão culminar com a redução da secreção de PTH. Analogamente, na vigência de hipocalcemia, a ausência da inibição das mesmas vias intracelulares implica não só a liberação de PTH, mas também a proliferação paratireoidiana.

Por isso, mutações inativadoras do *CASR*, em homo ou heterozigose composta, resultam em perda da inibição da produção e da secreção de PTH acarretando hiperplasia das paratireoides com concentrações elevadas de PTH e hipercalcemia grave (geralmente superior a 15 mg/dL) logo nos primeiros anos de vida, caracterizando o hiperparatireoidismo neonatal grave (HPTNG)[18].

Em heterozigose, as mutações inativadoras do *CASR* interferem na supressão do PTH que só ocorre na vigência de calcemias mais elevadas; em geral, a hipercalcemia é leve com valores de PTH no limite superior da normalidade ou discretamente elevados. Em nível renal, o defeito gera aumento da reabsorção tubular de cálcio com consequente hipocalciúria. A apresentação familiar e o curso geralmente benigno fez com que esta entidade passasse a ser denominada hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) antes mesmo do reconhecimento da etiologia molecular. A doença é suspeitada quando a fração de excreção de cálcio (FECa) for inferior a 1% e nos casos de falha do tratamento cirúrgico[19,20].

Em 2013, duas outras etiologias moleculares foram identificadas como causas menos frequentes de HHF: mutações nos genes *GNA11* e *AP2S1* que codificam respectivamente as proteínas G-alfa-11 e AP2-sigma-2, fundamentais para a manutenção da via de sinalização do CASR[21,22]. As três etiologias representam 1 a 2% dos casos de hipercalcemia assintomática e, embora sejam indistinguíveis do ponto de vista laboratorial, a forma decorrente de mutações no *CASR* (dois terços dos casos) passou a ser denominada de HHF1, enquanto a condição resultante de mutações na *GNA11* representa a HHF2 e

a oriunda de mutações na *AP2S1* passou a ser conhecida como HHF3 (Quadro 1).

O HPT-JT é uma doença autossômica dominante rara, causada por mutações no gene *HRPT2* que codifica a proteína parafibromina, um supressor tumoral. Caracteriza-se por tumores de paratireoide (90%); fibromas ossificantes de mandíbula ou maxila (30%) que são distintos dos "tumores marrons" encontrados no HPP; e lesões renais (10%) como cistos bilaterais, hamartomas ou tumor de Wilms. Em geral, o hiperparatireoidismo do HPT-JT manifesta-se em adultos jovens, preferencialmente sob a forma de adenomas isolados ou múltiplos, comumente císticos; em até 15% dos casos, sob a forma de carcinoma de paratireoide; e mais raramente como hiperplasia das paratireoides[23].

Por definição, no HPP familiar isolado apenas as paratireoides estão doentes sem que haja o envolvimento de outros órgãos como hipófise, tireoide, pâncreas, rins etc. É considerado um diagnóstico de exclusão porque, nas outras síndromes familiares, nem sempre o envolvimento de outros órgãos é evidente no momento do diagnóstico do HPP. O padrão de herança é geralmente autossômico dominante e até 2012 nenhum gene havia sido associado exclusivamente a essa condição. Entretanto, a presença de mutações germinativas nos genes *MEN1*, *CASR* e *HRPT2*, encontradas em algumas famílias, sugere que essa entidade abrigue variantes das síndromes NEM1, HHF e HPT-JT, respectivamente, nas quais as outras manifestações esperadas estão ocultas. No caso dos pacientes com mutações no *CASR*, vale lembrar que o fenótipo do HHF era atípico com presença de hipercalciúria e formação de adenoma de paratireoide[24].

Em 2013, em uma série de 85 adenomas esporádicos de paratireoide, considerando o papel tumorigênico do gene *CDKN1B*, outros seis genes inibidores de cinases dependentes de ciclina (CDKI) foram pesquisados como potenciais candidatos à tumorigênese paratireoidiana. Em quatro adenomas foram encontradas mutações germinativas envolvendo os genes *CDKN1A*, *CDKN2B* e *CDKN2C* que passaram a ser vistos como a causa de HPP familiar isolado[14,25] (Quadro 1).

Além dos adenomas esporádicos e da doença multiglandular paratireoidiana (hiperplasia e adenomas múltiplos), outra causa de HPP é o carcinoma de paratireoide (PT) que representa cerca de 1% dos casos de HPP. Ele acomete igualmente ambos os sexos e incide especialmente a partir da quinta década de vida. A apresentação clínica costuma ser exuberante com envolvimento ósseo e renal concomitantes, níveis bastante elevados de PTH e calcemias superiores a 14 mg/dL. Frequentemente, apresenta-se com tumor palpável, aderente aos tecidos subjacentes, de coloração acinzentada, com traves fibrosas, invasão capsular e vascular[26].

O diagnóstico inequívoco é dado pela presença de invasão local de estruturas contíguas, metástases ganglionares ou à distância (pulmões, fígado, ossos e sistema nervoso central). Na ausência de metástases, o diagnóstico histopatológico é desafiador, já que o carcinoma e o adenoma atípico podem compartilhar características microscópicas. A partir da observação de que pacientes com mutações germinativas no *HRPT2* têm risco aumentado para o carcinoma de PT (até 15%), a parafibromina (produto do gene *HRPT2*) passou a ser uma forte candidata para o entendimento da etiopatogenia. Dessa forma, diferentes pesquisadores avaliaram a frequência de mutações somáticas do *HRPT2* e a correlação com a imuno-histoquímica (IH) para a parafibromina nos carcinomas de PT esporádicos. Interessantemente, a maior parte dos carcinomas que apresentava mutações no *HRPT2* também tinha IH negativa para a parafibromina. Desde então, alguns autores sugerem a utilização dessa ferramenta (IH para a parafibromina) nos casos suspeitos de carcinoma de PT esporádico[26].

Fisiopatologia

A homeostase do cálcio é controlada principalmente pelo CASR que possui a capacidade de perceber pequenas, porém fisiologicamente significativas, alterações nas concentrações plasmáticas do cálcio iônico, possibilitando assim, uma resposta adequada que ajuste a concentração para dentro dos limites de normalidade por variações na secreção de PTH. Essa alça de retroalimentação permite a definição do conceito de *set point* do cálcio que representa o valor de cálcio sérico capaz de promover cerca de 50% da secreção máxima de PTH. Nesse sentido, o HPP resulta do surgimento de células paratireoidianas anormais responsáveis pela mudança no *set point* do cálcio, que passa a ser mais elevado (Figura 1)[27,28].

Independentemente da etiologia, o aumento persistente do PTH sérico no HPP resulta em hipercalcemia por suas ações óssea, intestinal e renal. Em nível ósseo, o PTH estimula a reabsorção óssea elevando as concentrações séricas de cálcio e fósforo. Nos rins, o PTH: inibe a reabsorção de fósforo nos túbulos proximais promovendo aumento da fosfatúria; eleva a reabsorção de cálcio nos túbulos distais e estimula a atividade da 1-alfa-hidroxilase (1-alfa-OH), aumentando a conversão da 25-hidroxivitamina D (25OHD) em calcitriol [$1,25(OH)_2D$]. Por sua vez, o calcitriol eleva a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Essas ações combinadas resultam em hipercalcemia com fósforo sérico normal ou reduzido. Na hipercalcemia, a carga filtrada de cálcio pode exceder a capacidade tubular de reabsorção determinando hipercalciúria.

Ainda que não se conheça exatamente o papel da vitamina D na fisiopatologia do HPP, algumas evidências merecem destaque[14,29]:

- Fenótipos piores de HPP (adenomas de paratireoide maiores, valores de PTH mais elevados e doença óssea mais grave) estão relacionados a valores mais baixos de vitamina D.
- Pacientes com HPP e deficiência grave de vitamina D não corrigida apresentam maior risco de hipocalcemia e "fome óssea" no pós-operatório de paratireoidectomia.

- Mesmo em áreas endêmicas para hipovitaminose D, pacientes com HPP apresentam níveis de vitamina D inferiores à média da população, indicando que a própria doença deva lançar mão de mecanismos que envolvam a redução das concentrações de 25OHD.

Quadro clínico

Do ponto de vista clínico, o HPP é classificado em sintomático e assintomático. No primeiro, os sintomas são decorrentes do aumento do PTH comprometendo órgãos-alvo diretamente (alterações ósseas) e indiretamente ao promover hipercalcemia (principalmente manifestações renais, digestivas e neuromusculares) (Quadro 2). Por sua vez, o HPP assintomático refere-se ao hiperparatireoidismo descoberto em exame de rotina ou durante a investigação de causa secundária de osteoporose, esta tem sido a forma cada vez mais frequente em nosso meio[1-5,30].

Manifestações osteomusculares

As manifestações osteomusculares do HPP vão desde a redução de massa óssea (osteopenia/osteoporose) até fraturas. As dores ósseas difusas são bastante comuns e podem estar associadas à fraqueza muscular proximal que compromete principalmente os membros inferiores.

Quadro 2. Quadro clínico relacionado ao aumento de paratormônio e à hipercalcemia

Manifestações osteomusculares
- Osteopenia e osteoporose
- Dor óssea e/ou articular
- Fraqueza em musculatura proximal
- Osteíte fibrosa cística ("tumor marrom")
- Fraturas de fragilidade e deformidades

Manifestações renais
- Poliúria e polidipsia
- Hipercalciúria
- Nefrolitíase
- Nefrocalcinose
- Insuficiência renal

Manifestações gastrointestinais
- Anorexia, náuseas e vômitos
- Obstipação intestinal
- Úlcera péptica
- Pancreatite aguda

Manifestações cardiovasculares
- Encurtamento do intervalo QT
- Bradicardia
- Hipertensão

Manifestações neuropsiquiátricas
- Distúrbio do sono, irritabilidade
- Diminuição da memória, depressão
- Letargia, confusão mental, desorientação e coma

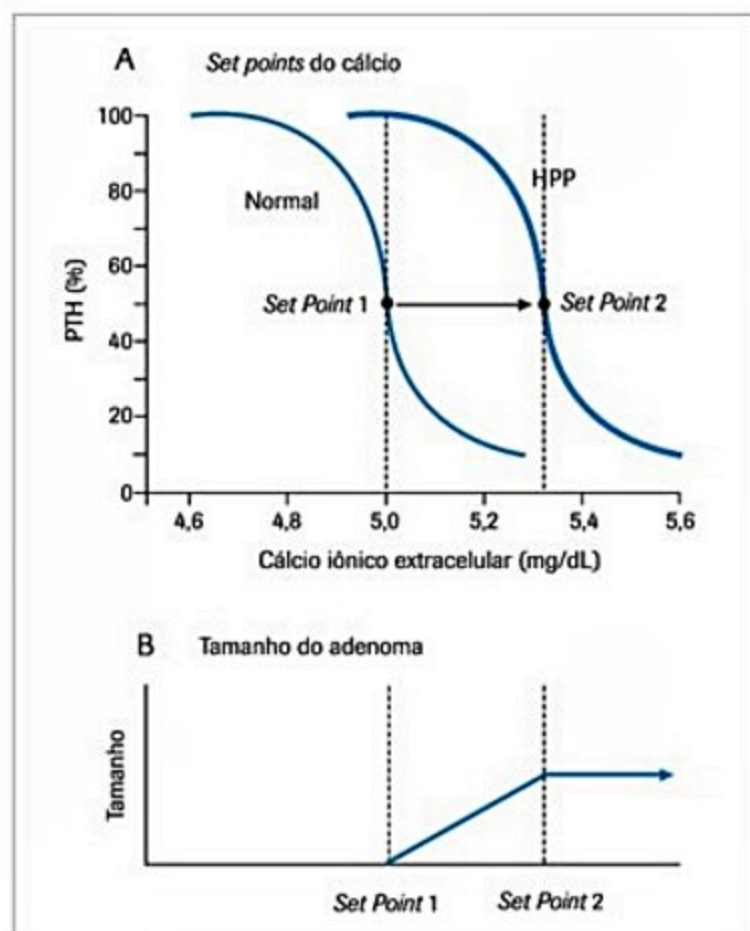
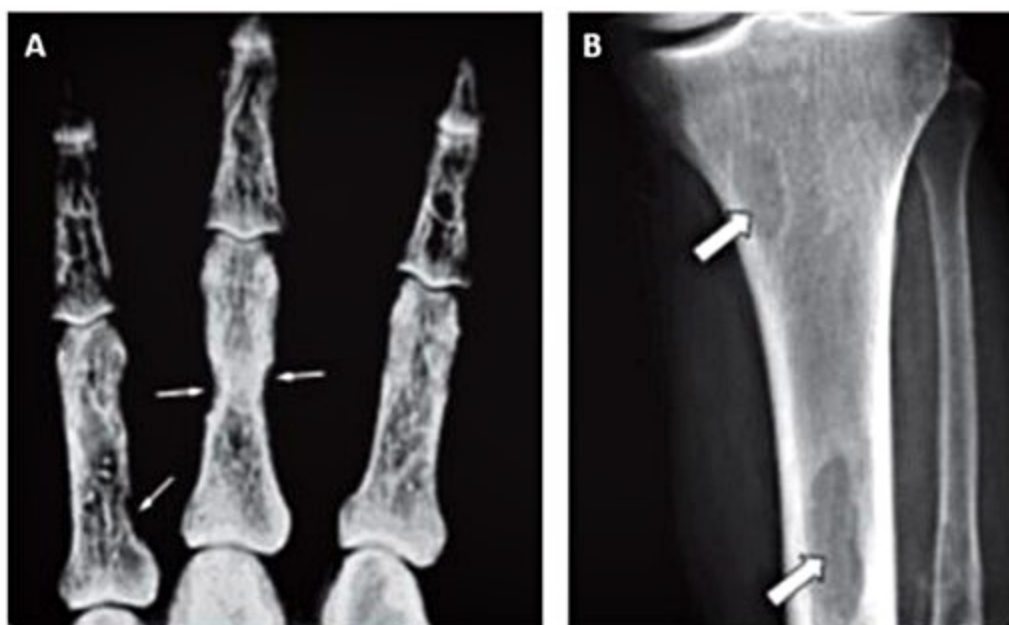



Figura 1. Fisiopatologia do hiperparatireoidismo primário (adaptada de Strewler[28]). A: deslocamento do *set point* do cálcio para a direita. B: crescimento tumoral paratireoidiano.

A manifestação clássica da doença óssea do HPP é a osteíte fibrosa cística que se caracteriza clinicamente pela dor óssea e radiologicamente por: reabsorção craniana conferindo aspecto de "sal e pimenta", reabsorção subperiosteal nas falanges médias e distais e presença de "tumores marrons" (do ponto de vista histológico, eles correspondem a áreas de reabsorção óssea preenchidas por tecido fibroso bastante vascularizado, em que pode ocorrer hemorragia e haver acúmulo de hemossiderina que apresenta coloração marrom) (Figura 2). Dependendo da gravidade e da extensão da doença óssea, pode haver comprometimento da hematopoiese com consequente anemia. Deformidades ósseas, "tumores marrons" e fraturas de fragilidade decorrentes da osteíte fibrosa são achados indicativos de hiperparatireoidismo grave e relativamente incomuns nos dias de hoje.

O advento da densitometria óssea (DXA) permitiu reconhecer o acometimento ósseo de formas menos graves ou assintomáticas do HPP nas quais as fraturas não são frequentes. Indivíduos com HPP têm caracteristicamente maior comprometimento do osso cortical, sendo de particular interesse a avaliação densitométrica do terço distal do antebraço além dos sítios comumente avaliados pela DXA (coluna lombar e fêmur proximal). Como o terço proximal do rádio distal é composto principalmente por osso cortical, geralmente é nessa região que se encontra menor densidade mineral óssea (DMO) nos pacientes com HPP[29].

Com base em estudos de DXA e histomorfométricos mostrando preservação relativa do osso trabecular e re-

■ **Figura 2.** Imagens radiológicas de pacientes com hiperparatireoidismo primário. A: reabsorção subperiosteal em (setas). B: lesões líticas ("tumor marrom") em tíbia (setas).

dução da espessura cortical, seria esperado que as fraturas fossem mais comuns nos locais onde o componente cortical é predominante. Entretanto, vários estudos têm mostrado risco aumentado de fraturas vertebrais em pacientes com HPP[31] e risco aumentado discreto de fraturas em quadril[32]. Essa discrepância tem sido explicada por estudos de tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) que indicam que ambos os compartimentos, cortical e trabecular, são afetados no HPP[33]. Além disso, o impacto do HPP na incidência de fraturas parece não estar relacionado apenas às mudanças reveladas pela DXA, mas também às alterações na qualidade óssea promovidas pela doença[6,34].

Manifestações renais

Nos rins, a hipercalcemia pode resultar em poliúria e polidipsia (diabete insípido nefrogênico) levando à hipovolemia com consequente redução da taxa de filtração glomerular e perda da função renal. A hipercalciúria, por sua vez, pode levar à litíase renal. Ademais, a deposição de sais de cálcio no parênquima renal leva à nefrocalcinose e nefropatia túbulo-intersticial crônica, contribuindo consideravelmente para o comprometimento da função renal nesses pacientes[35].

A nefrolitíase ocorre em aproximadamente 15 a 20% dos pacientes com HPP e é considerada uma manifestação clássica da doença quando sintomática; por outro lado, quando analisadas as causas de nefrolitíase, somente cerca de 5% dos pacientes apresentam HPP. Apesar de a hipercalciúria ser um dos principais fatores de risco para a nefrolitíase do HPP, outros fatores como hipocitratúria, hiperoxalúria, hiperfosfatúria, baixa ingestão de água e alto consumo de sódio contribuem para a sua gênese[35].

Embora a nefrolitíase assintomática, a nefrocalcinose e o declínio da função renal em estágios iniciais não produzam sintomas, eles são importantes manifestações do HPP que dependem da documentação por método de imagem ou da avaliação laboratorial para que sejam detectados. Em torno de 17% dos pacientes com HPP assintomático apresentam ritmo de filtração glomerular (RFG) de creatinina inferior a 60 mL/minuto e o grau de insuficiência renal deles costuma estar relacionado à magnitude e à duração da hipercalcemia[6,35,36].

Outras manifestações clínicas

No trato gastrointestinal, a hipercalcemia pode levar à obstipação, anorexia, náuseas, e vômitos, também associada à pancreatite alitiásica. A incidência de úlcera péptica é maior do que na população em geral, principalmente nos casos de NEM1, nos quais a hipercalcemia contribui para o aumento da produção de gastrina pelos gastrinomas[3,37].

Sintomas inespecíficos como fadiga, falta de iniciativa, dificuldade de concentração, perda de memória, depressão, ansiedade, irritabilidade e distúrbios do sono podem ser as primeiras ou únicas manifestações do HPP em pacientes idosos, justificando a investigação. Alterações cognitivas isoladamente não são consideradas critério para indicação cirúrgica no paciente com HPP. Porém, a melhora dos sintomas no pós-operatório sugere, em muitos casos, que eram decorrentes da doença[6,38].

À semelhança das manifestações neurocognitivas, a relação com a doença cardiovascular é incerta, mas a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) é duas vezes maior no paciente com HPP e, na maior parte dos casos, persiste mesmo após a paratireoidectomia. Hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, arritmias e calcificações valvulares e vasculares também têm sido associadas à hipercalcemia e ao HPP[6,39].

Quando os níveis de cálcio sérico atingem valores muito elevados, pode ocorrer uma crise hipercalcêmica ou crise paratireoidiana, uma emergência caracterizada por de-

sidratação importante, anorexia, vômitos, arritmia cardíaca e alteração do nível de consciência em graus variados (de confusão mental até coma). Nesses casos, a pressão arterial não é um bom parâmetro para avaliar a desidratação, pois a hipercalcemia aumenta o tônus vascular evitando a hipotensão e mascarando o grau de hipovolemia[40].

O exame físico costuma ser normal, principalmente se o paciente for assintomático. Entretanto, é possível encontrar: fraqueza muscular proximal com necessidade de apoio para se levantar, deformidades ósseas secundárias a fraturas e abaulamento ósseo acompanhado por dor, e calor local nos casos de "tumor marrom". No indivíduo normal, as paratireoides não são palpáveis, assim como na maioria dos adenomas de paratireoide. A ocorrência de massa cervical palpável sugere carcinoma de paratireoide.

A investigação etiológica do HPP pode ser direcionada por dados da anamnese e exame físico. A faixa etária é relevante, já que o HPP esporádico é mais prevalente após a sexta década de vida e no sexo feminino; em pacientes jovens, a investigação deve ser direcionada para o HPP de causa familiar. Manifestações esqueléticas e/ou renais mais exuberantes e de rápida instalação, massa cervical palpável, apontam para o carcinoma. A ocorrência de casos familiares, bem como a associação com doença hipofisária ou tumores gastrointestinais, direcionam a investigação para a NEM1. O antecedente familiar de hipercalcemia associado à falha do tratamento cirúrgico sugere a HHF, que costuma ser assintomática e detectada ocasionalmente em exame de rotina.

Diagnóstico

Exames laboratoriais

O diagnóstico de HPP é laboratorial e se caracteriza pela hipercalcemia associada a concentrações plasmáticas elevadas ou inapropriadamente normais de PTH.

É importante lembrar que vários fatores influenciam a dosagem do cálcio sérico, tornando necessária a confirmação da hipercalcemia por duas a três dosagens. Algumas medicações são classicamente associadas à hipercalcemia como os diuréticos tiazídicos e o lítio, e devem ser retiradas sempre que possível para a reavaliação. O cálcio total pode variar de acordo com as concentrações séricas de albumina ou com o pH sanguíneo. Dessa forma, situações nas quais haja aumento do conteúdo proteico podem cursar com pseudo-hipercalcemia que é facilmente percebida com o cálculo do cálcio total corrigido (ver capítulo sobre hipoparatireoidismo) ou com a dosagem do cálcio iônico. Outros fatores de erro são decorrentes das condições da coleta de sangue (garroteamento prolongado para a punção venosa, período inadequado de jejum etc.) e quando não se leva em consideração que alguns laboratórios adotam valores de referência diferentes dos usuais.

Em relação às dosagens de PTH, em geral, são utilizados os ensaios de segunda geração. Aproximadamente 80 a 90% dos pacientes com HPP apresentam PTH elevado; contudo, 10 a 20% apresentam níveis de PTH inapropriadamente normais (entre 35 e 65 pg/mL para valores de referência entre 10 a 65 mg/mL) (Figura 3). Vários autores sugerem que a apresentação normo-hormonal do HPP ou com PTH inapropriadamente normal ocorre porque os valores de normalidade de PTH não levam em consideração valores ótimos de 25OHD[14,41]; alternativamente, este perfil hormonal é encontrado em 80% dos casos de HHF, mas que correspondem a apenas cerca de 1% dos casos de HPP[20].

Por sua vez, o diagnóstico do HPP normocalcêmico é considerado um diagnóstico de exclusão. Essa variante do HPP caracteriza-se pela calcemia persistentemente normal (tanto o cálcio total como o cálcio iônico) e níveis circulantes aumentados de PTH desde que sejam descartadas as causas de hiperparatireoidismo secundário (Quadro 3 e Figura 3). Foi inicialmente observado em pacientes atendidos para avaliação de redução de DMO e tem sido con-

Quadro 3. Causas de hiperparatireoidismo secundário
▪ Doença renal crônica
▪ Deficiência de vitamina D
▪ Ingestão de cálcio insuficiente
▪ Má absorção intestinal de cálcio
▪ Hipercalciúria idiopática
▪ Uso de medicamentos: alendronato e diuréticos de alça

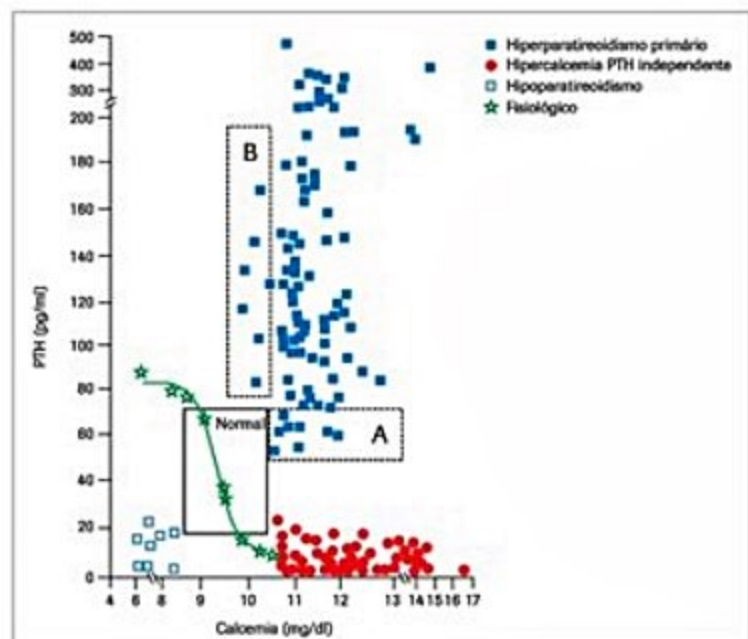



Figura 3. Concentrações de paratormônio em hiper e hipocalcemia, em situações de doença e fisiológicas. (A) hiperparatireoidismo primário normo-hormonal ou com paratormônio inapropriadamente normal. (B) hiperparatireoidismo primário normocalcêmico; perfil laboratorial indistinguível do hiperparatireoidismo secundário.
Fonte: adaptada de Haden et al.[27].

siderado como fase inicial do HPP. Contudo, em um estudo prospectivo com 37 pacientes com HPP normocalcêmico, avaliados por período de 1 a 8 anos, menos que 20% tornaram-se hipercalcêmicos e alguns dos que permaneceram normocalcêmicos desenvolveram indícios de progressão do HPP tais como: perda de DMO, fraturas, hipercalciúria e nefrolitíase. Adicionalmente, quatro pacientes com HPP normocalcêmico foram tratamento cirurgicamente com sucesso[42].

No que diz respeito às etiologias do HPP, é importante discriminar a HHF porque a evolução é geralmente benigna e o tratamento cirúrgico costuma falhar, visto que todas as paratireoides estão comprometidas; ou seja, o tratamento cirúrgico dessa condição não é indicado[14,30].

Do ponto de vista laboratorial, o diagnóstico da HHF deve ser suspeitado em indivíduos com hipercalcemia dependente de PTH e FECa inferior a 1% desde que tenham dosagem de 25OHD superior a 20 ng/mL, estejam na ausência do uso de diurético tiazídico e tenham RFG de creatinina acima de 60 mL/minuto/1,73 m^2 [14,20]. Para alguns autores, FECa entre 1 e 2% também deve ser considerada suspeita para o diagnóstico de HHF, mas por conta da ampla superposição com as demais etiologias de HPP, sua confirmação dependerá de testes genéticos incluindo a análise dos genes *CASR*, *GNA11* e *AP2S1*[14]. A FECa é calculada pela fórmula: [(calciúria x creatinina sérica)/(creatinúria x cálcio sérico)] x 100%; sendo que as dosagens séricas e urinárias devem ser expressas na mesma unidade de medida e pode ser dosadas tanto em amostra de 24 horas como de urina isolada.

A avaliação da calciúria de 24 horas é importante não só para o diagnóstico da HHF, mas também para a detecção de hipercalciúria. Em casos de calciúria acima de 400 mg/dia, sugere-se a pesquisa de outros fatores de risco para nefrolitíase por meio de provas de supersaturação[14].

Além do cálcio e do PTH, a fosfatemia é usualmente avaliada em pacientes com HPP e costuma estar no limite inferior da normalidade ou reduzida, em função do efeito fosfatúrico do PTH, cujo excesso interfere também no equilíbrio ácido-básico, podendo levar à acidose hiperclorêmica com diminuição das concentrações de bicarbonato.

Os valores da 25OHD devem ser determinados em todos os casos suspeitos ou confirmados de HPP e, não raro, são encontrados níveis abaixo de 30 ng/mL. Pacientes com HPP e níveis muito reduzidos de 25OHD podem ter calcemias menos elevadas e até mesmo normais, mascarando o quadro laboratorial clássico de HPP podendo inclusive ser classificados erroneamente como portadores de hiperparatireoidismo secundário. Níveis baixos de 25OHD também podem cursar com calciúrias reduzidas induzindo a um falso diagnóstico de HHF[14].

A estimativa da função renal tem sido realizada com base no RFG de creatinina ou *clearance* de creatinina, calculada pela equação apresentada no estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Essa fórmula leva em consideração a dosagem sérica de creatinina, idade, raça e sexo do paciente. Apesar de o cálculo do RFG de creatinina apresentar limitações, valores inferiores a 60 mL/minuto por superfície corporal constituem um dos parâmetros para indicação cirúrgica de pacientes com HPP assintomático[14,30].

A repercussão óssea do HPP pode ser inferida pela dosagem dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. Fosfatase alcalina (fração óssea), osteocalcina e P1NP (propeptídio aminoterminal do pró-colágeno tipo 1) são marcadores da formação óssea, enquanto o CTx (telopeptídio carboxiterminal do colágeno tipo 1), um produto da degradação do colágeno tipo 1, é um marcador da reabsorção óssea. Marcadores ósseos elevados sugerem aumento da remodelação óssea, indicando repercussão óssea do HPP[14,30].

A maioria dos pacientes com HPP dispensa os testes genéticos; quando disponíveis, eles devem ser destinados aos casos de pacientes jovens, com história familiar de HPP, com envolvimento paratireoidiano multiglandular ou com achados clínicos suspeitos para a NEM1[14].

Exames de imagem para avaliação óssea e renal

Utilizada com muita frequência na pesquisa de metástases ósseas, a cintilografia óssea com ^{99m}Tc-MDP (metilenodifosfonato marcado com tecnécio) é um exame de baixo custo capaz de avaliar todo o esqueleto, disponível em muitos centros, e com sensibilidade superior à radiografia simples na identificação de áreas com remodelação óssea aumentada. Lesões blásticas e áreas de lise óssea que estão sendo regeneradas por tecido ósseo recém-formado costumam exibir captação aumentada. Por isso, nos pacientes com HPP, o ^{99m}Tc-MDP costuma se concentrar na calota craniana, em regiões com "tumores marrons" e em áreas de fraturas recentes.

Para melhor caracterização anatômica das lesões ósseas, utiliza-se a radiografia simples. O achado mais comum no HPP é a rarefação óssea que atinge todo o esqueleto. Classicamente são analisadas as radiografias de crânio (aspecto em "sal e pimenta"), de mãos (reabsorção subperiosteal observada especialmente nas falanges médias e distais) e panorâmica de face (perda da lâmina dura dos alvéolos dentários) em busca de sinais radiológicos de reabsorção óssea. Os "tumores marrons" correspondem a regiões radiotransparentes e estão localizados principalmente nos ossos longos e na pelve (Figura 2).

A densitometria óssea (DXA) permite avaliar a DMO com maior precisão. Além de detectar variações precoces da massa óssea, é importante como parâmetro evolutivo no processo de mineralização após a paratireoidectomia. Além dos sítios comumente avaliados pela DXA (coluna lombar e fêmur proximal), avalia-se o terço distal do antebraço, particularmente o terço proximal do rádio distal, que é composto predominantemente por osso cortical, compartimento preferencialmente acometido pelo HPP.

Com a constatação de que pacientes com HPP têm mostrado risco aumentado de fraturas vertebrais[31], mais recentemente sugere-se a avaliação sistemática dessa complicação que pode ser feita tanto com a radiografia sim-

ples de coluna toracolombar como pela *Vertebral Fracture Assessment* (VFA) que é um recurso disponível nos aparelhos de densitometria óssea[6,30]. Alternativamente, as fraturas vertebrais podem ser diagnosticadas por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), em especial quando se deseja a avaliação de compressão de estruturas nervosas ou no diagnóstico diferencial de fraturas vertebrais com lesões metastáticas ou de outra natureza.

Com o intuito de se detectar nefrolitíase e nefrocalcinose são feitas tanto a ultrassonografia (USG) como a TC de rins e vias urinárias que, nessas condições, dispensa o uso de contraste. Por não envolver radiação ionizante e apresentar custo inferior à TC, a USG tem sido escolhida para a avaliação inicial dos pacientes com HPP, em especial se assintomáticos, porém depende fundamentalmente da competência do seu operador. A TC pode fornecer dados adicionais sendo de particular interesse nos casos nefrolitíase sintomática. De qualquer forma, ambos os métodos são recomendados desde que essas potenciais complicações renais sejam avaliadas[6,30].

Exames de imagem para a localização das paratireoides hiperfuncionantes

O diagnóstico do HPP baseia-se na avaliação laboratorial, por isso os exames para a localização das paratireoides hiperfuncionantes não devem ser utilizados para diagnosticar ou confirmar o HPP quando positivos, ou excluir o diagnóstico quando negativos.

A localização das paratireoides patológicas, por exames de imagem, tem como objetivo auxiliar o trabalho do cirurgião. Entre os mais empregados, há a cintilografia de paratireoides com metóxi-isobutil-isonitrila marcada com tecnécio (^{99m}Tc-MIBI), a USG cervical, a TC e a RM cervical e/ou torácica. Novos recursos de imagem têm surgido, tais como o MIBI-SPECT, o MIBI-SPECT-TC, o MET-PET-TC e a TC em quatro dimensões, disponível em poucos serviços.

Exames de imagem são obrigatórios na reoperação dos casos de persistência ou de recidiva de HPP, além de serem muito úteis na identificação de paratireoides ectópicas na região cervical ou no mediastino. Mais recentemente, têm sido fundamentais na seleção de pacientes candidatos à cirurgia minimamente invasiva e também ajudam na identificação de doença tireoidiana[43].

A sensibilidade da cintilografia de paratireoides com ^{99m}Tc-MIBI em identificar paratireoides anormais é de 71 a 79%[44]. Por ser um exame funcional, a cintilografia com MIBI tem a grande vantagem de identificar paratireoides ectópicas, principalmente as localizadas no mediastino. Exames falso-negativos podem ser decorrentes de paratireoide pouco aumentada; ocorrer em adenomas que apresentam eliminação muito rápida do radiofármaco ou que tenham escassez de células oxifílicas; e também já foram descritos em usuários de bloqueador de canais de cálcio por interferir na captação do radioisótopo pelas células paratireoidianas[45]. A presença de nódulos tireoidianos pode ser fonte tanto de falso-positivos como falso-negativos reduzindo a especificidade dessa técnica[46]. Nesses casos, após a realização da imagem tardia, complementa-se o exame com a infusão de ^{99m}Tc-pertecnetato que apresenta afinidade seletiva pelo tecido tireoidiano; portanto, a hipercaptação do pertecnetato pela lesão indica origem tireoidiana (Figura 4). A sensibilidade e a especificidade da cintilografia de paratireoides com ^{99m}Tc-MIBI aumentam quando associadas às imagens tridimensionais (SPECT) ou quando fundidas a imagens de TC (MIBI-SPECT-TC) e, se possível, essas novas modalidades devem ser solicitadas nos casos de imagens negativas[44].

A USG cervical é bastante utilizada na localização paratireoidiana. É altamente sensível em mãos experientes, barata, não invasiva e pode ser utilizada inclusive durante a cirurgia nos casos de reoperação. É ainda útil na caracterização e na avaliação de patologias tireoidianas, um problema presente em 20 a 30% dos pacientes com HPP que pode interferir no planejamento cirúrgico do HPP. As principais características ultrassonográficas dos adenomas de paratireoide incluem hipoecogenicidade homogênea e vascularização periférica no Doppler. Paratireoides localizadas em posição retroesofágica, retrotraqueal, na porção caudal do pescoço ou no mediastino superior não costumam ser acessíveis ao estudo ultrassonográfico. A acurácia do exame é dependente do operador e a sensibilidade em detectar glândulas aumentadas (dimensões superiores a 10 mm no maior diâmetro) é da ordem de 72 a 89%[47].

Em casos de identificação de imagens nodulares duvidosas (p.ex., suspeita de paratireoide intratireoidiana), pode ser realizada a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) com dosagem de PTH a partir do lavado da punção ou IH para o PTH a fim de caracterizar ou não a natureza paratireoidiana da lesão. A TC ou a RM cervical e/

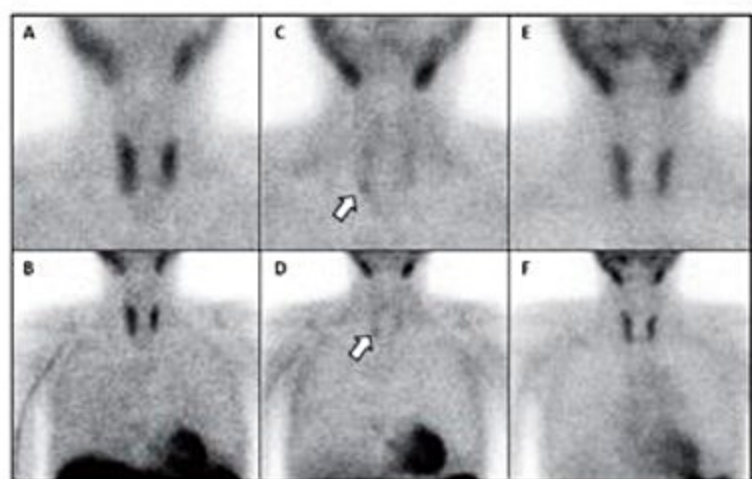



Figura 4. Cintilografia de paratireoides com 99mTc-MIBI complementada com cintilografia com 99mTc-pertecnetato. A-B: imagens obtidas 15 minutos após a injeção de 99mTc-MIBI: captação em tireoide e paratireoides. C-D: imagens obtidas duas horas após a injeção de 99mTc-MIBI: persistência de captação em paratireoide hiperfuncionante revelada pela seta. E-F: imagens realizadas após término da cintilografia com MIBI e aplicação de 99mTc-pertecnetato: captação revela os contornos tireoidianos. A, C e E: imagens com destaque para a região cervical. B, D e F: imagens incluem o mediastino.

ou torácica podem ser úteis em alguns casos para a localização das paratireoides, principalmente se ectópicas e localizadas no mediastino.

No contexto de necessidade de reoperação do HPP e cintilografia de paratireoides com MIBI e USG cervical normais, recomenda-se a realização de TC e/ou RM. Se mesmo assim não for possível a identificação da paratireoide hiperfuncionante, pode ser indicada a dosagem venosa seletiva de PTH, procedimento invasivo disponível em locais com serviço de radiologia intervencionista, ou é instituído o tratamento clínico porque há alta chance de falha do tratamento cirúrgico.

Nos serviços de Endocrinologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HCFMUSP, a cintilografia de paratireoides com MIBI e a USG cervical são solicitadas para todos os pacientes com diagnóstico de HPP e indicação cirúrgica. A combinação desses dois métodos de imagem apresenta alta sensibilidade (79 a 95%) para predizer a localização da doença paratireoidiana uniglandular[48] e permite a seleção de casos para a abordagem minimamente invasiva.

Por outro lado, nenhuma técnica de imagem, nem mesmo em combinação, prediz acuradamente a doença multiglandular e a exploração bilateral deve ser fortemente considerada quando os estudos são discordantes ou negativos.

Estudos realizados em pacientes com HPP e com exames de localização negativos que foram operados mostraram frequência de 62 a 77% de adenoma único e 20 a 38% de doença multiglandular[49].

Tratamento

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é a única terapia definitiva capaz de curar o HPP melhorando a DMO, reduzindo risco de fraturas e de calcificações renais. Todos os pacientes com HPP são candidatos potenciais à paratireoidectomia. Não há dúvida quanto à indicação cirúrgica do paciente sintomático, mas em relação aos portadores de HPP assintomático a indicação cirúrgica permanece controversa.

De acordo com o último encontro internacional de 2013 ("Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism"), recomendações para paratireoidectomia de pacientes assintomáticos foram traçadas (Quadro 4) e basta um critério para a indicação de cirurgia[30,43]. Esses critérios não se aplicam aos pacientes com HHF que não costumam se beneficiar da cirurgia e apresentam curso clínico benigno.

Quadro 4. Critérios para indicação cirúrgica em pacientes com hiperparatireoidismo assintomático conforme "Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism" de 2013 – basta um critério para a indicação do tratamento cirúrgico

- Idade inferior a 50 anos
- Dosagem de cálcio total sérico > 1 mg/dL acima do limite superior da normalidade
- Osteoporose densitométrica (em quaisquer dos três sítios avaliados: coluna lombar, fêmur ou antebraço)
- Fratura vertebral identificada por radiografia, VFA, TC ou RM
- Nefrolitíase e/ou nefrocalcinose avaliada por radiografia, USG ou TC de rins
- Hipercalciúria > 400 mg/d associada a fator de risco para nefrolitíase
- *Clearance* de creatinina menor que 60 mL/min por superfície corporal

Segundo o atual consenso, alterações neuropsiquiátricas e cognitivas não foram consideradas indicação de tratamento cirúrgico para pacientes com HPP porque muitos dos sintomas são inespecíficos (p.ex., fadiga, cansaço, perda de memória e depressão leve) e difíceis de serem quantificados, e porque estudos prospectivos, com foco na qualidade de vida, sugerem modestas diferenças após o tratamento cirúrgico[6].

Em relação às manifestações cardiovasculares do HPP hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular, arritmias e calcificações valvulares e vasculares), alguns artigos revelam que nem sempre há melhora da hipertensão após o tratamento cirúrgico, ao passo que outros estudos indicam que alguns pacientes apresentam melhora da hipertrofia de ventrículo esquerdo e redução da velocidade de progressão de calcificações em valvas aórtica e mitral. Porém, a falta de evidências robustas de melhora significativa após a paratiroidectomia também contribuíram para que estas ocorrências não fossem apontadas como critérios de indicação do tratamento cirúrgico[6].

A cirurgia consiste na retirada da paratireoide hiperfuncionante nos casos de doença uniglandular. Nos casos de doença multigladular, no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HCFMUSP, o procedimento habitualmente realizado é paratireoidectomia total associada ao autoimplante de fragmentos de paratireoide no antebraço não dominante. Esse procedimento visa evitar o hipoparatireoidismo definitivo e, no caso de recidiva do HPP, facilita a detecção da fonte produtora de PTH e a reabordagem cirúrgica. Em outros serviços, também são consideradas remoção de três ou três e meia glândulas ou de tecido paratireoidiano "suficiente" para promover normocalcemia. Nos casos de NEM1, também se recomenda a timectomia cervical bilateral pela chance de 15% de achado de tecido paratireoidiano nessa topografia e pelo risco de tumores carcinoides de timo[43].

A localização pré-operatória da doença paratireoidiana uniglandular, por meio da combinação de cintilografia com MIBI e USG cervical, tem permitido a seleção de pacientes com HPP candidatos à cirurgia minimamente invasiva. Nesses casos, a abordagem cirúrgica cervical é voltada para a região revelada pelos métodos de imagem. Dosagens de PTH intraoperatório antes (basal e pré-

-excisão) e após a remoção da glândula doente são realizadas. Queda igual ou superior a 50% dentro de 10 a 15 minutos após a remoção da glândula hiperfuncionante é considerada efetiva, dispensando a identificação das demais paratireoides. Não havendo a queda desejada dos valores de PTH, prossegue-se a cirurgia até que todo o tecido paratireoidiano hiperfuncionante seja removido com base nos valores de PTH intraoperatório. Essa técnica pode ser feita sob anestesia local e/ou regional, permitindo alta hospitalar no mesmo dia. Além disso, abrevia a duração da cirurgia aumentando as chances de tratamento de pacientes com risco cirúrgico aumentado, diminui as morbidades relacionadas ao procedimento cirúrgico e reduz as sequelas cicatriciais caso seja necessária uma reintervenção[43]. O critério de queda de PTH intraoperatório funciona bem na doença uniglandular, mas pode falhar nos casos de doença multiglandular[50]. A taxa de sucesso desse procedimento é de 96 a 100% quando os pacientes são bem selecionados e a cirurgia é realizada por equipe especializada e experiente.

A cirurgia convencional consiste na exploração cervical bilateral, sob anestesia geral, com a identificação de todas as glândulas. Essa sistemática permite alto índice de sucesso quando realizada por equipe especializada e experiente (95 a 98%) e tem sido recomendada nos casos de doença paratireoidiana multiglandular, em pacientes com exames de imagem negativos ou quando há doença tireoidiana associada que necessite de tireoidectomia total. Também é utilizada nos casos de reoperação por falha do tratamento cirúrgico ou por recidiva que são tecnicamente mais difíceis pela distorção dos planos anatômicos, promovida pelo tecido cicatricial, aumentando o risco de complicações pós-operatórias[43]. Deve-se enfatizar que as variações anatômicas na localização das paratireoides, assim como a presença de glândulas supranumerárias, são comuns. Quando as paratireoides não são encontradas nas topografias habituais, recomenda-se a extensão da exploração cervical e abordagem do timo e do mediastino superior.

Pacientes submetidos à cirurgia minimamente invasiva excepcionalmente desenvolvem hipoparatireoidismo transitório. Em contraposição, na cirurgia convencional, a exploração das paratireoides normais e a remoção da glândula doente podem resultar em hipoparatireoidismo transitório (hipocalcemia e hiperfosfatemia), sendo que o nadir dos valores do cálcio costuma ocorrer entre 24 a 36 horas após o procedimento. Em pacientes submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante de fragmentos de paratireoide em antebraço, o hipoparatireoidismo é esperado e, cerca de três semanas após a cirurgia, em média, são detectados valores sistêmicos de PTH quando o implante é bem-sucedido.

Dependendo do grau do envolvimento ósseo, a hipocalcemia pode ser intensa requerendo inicialmente administração parenteral de cálcio. Diferentemente da hipocalcemia decorrente do hipoparatireoidismo, a hipocalcemia da "fome óssea" cursa com hipofosfatemia e se caracteriza pela manutenção de hipocalcemia e hipofosfatemia a partir do terceiro dia após o tratamento cirúrgico do HPP. Dependendo da gravidade e da sintomatologia da hipocalcemia, além da reposição do cálcio (via intravenosa ou oral), é utilizado o calcitriol. O emprego de fosfato pode ocasionar calcificações ectópicas e por esse motivo deve ser evitado.

Nos pacientes com comprometimento ósseo, observa-se recuperação da DMO marcadamente no primeiro ano após o tratamento cirúrgico podendo haver ganhos adicionais menores nos dois anos seguintes. Surpreendentemente, o local com maior ganho de DMO é a coluna lombar, seguido pelo fêmur e, embora seja o mais acometido, no rádio distal se observam os menores ganhos de massa óssea. Dados observacionais sugerem que o risco de fratura é reduzido após a paratireoidectomia, mas faltam estudos randomizados para a confirmação dessa questão[6].

Cerca de 50% dos pacientes apresentam marcadores ósseos elevados e tendem a permanecer estáveis por vários anos. A paratireoidectomia resulta na normalização desses marcadores, sendo que os de reabsorção óssea caem em horas e os de formação, em dias. Marcadores ósseos aumentados no pré-operatório e quedas significativas no pós-operatório estão associados a ganhos de DMO pós-cirúrgicos[6].

Em relação às repercussões renais, vários estudos demonstram melhora da litíase renal. No entanto, em alguns pacientes, a persistência de hipercalciúria e de outros fatores de risco para a litíase podem explicar a manutenção de episódios de cólica nefrética geralmente menos graves e menos frequentes[6,35]. A perda de função renal no paciente com HPP não melhora após o tratamento cirúrgico do HPP, mas costuma estabilizar; no entanto, a manutenção do HPP pode contribuir para a piora. O tratamento clínico tem pouco ou nenhum impacto nas complicações renais do HPP[6,35].

Tratamento clínico

Pacientes com HPP assintomático que não preencham critério para a indicação de cirurgia, que não desejem a cirurgia e com risco cirúrgico elevado devem ser seguidos clinicamente. O acompanhamento consiste na avaliação anual de calcemia e função renal (*clearance* de creatinina) e DXA (avaliação de DMO em coluna lombar, fêmur e antebraço) a cada 1 ou 2 anos. A pesquisa de nefrolitíase, nefrocalcinose e fraturas vertebrais deve ser repetida se houver evidências clínicas dessas manifestações[30,43]. Se houver progressão da doença, segundo os critérios mencionados (Quadro 4), o tratamento cirúrgico é recomendado.

Para todos os pacientes com HPP recomenda-se a adequação da ingestão de cálcio (até 1.000 mg/dia) e a correção criteriosa dos níveis de vitamina D para valores de 25OHD acima de 20 ng/mL guiadas pelo monitoramento da calcemia e calciúria[51]. O paciente deve ser orientado a evitar condições que elevem a calcemia como desidratação, imobilização, uso de tiazídicos ou lítio e deve

procurar auxílio médico em situações de desidratação ou de aparecimento de algum sintoma sugestivo de piora da hipercalcemia[51].

O tratamento medicamentoso pode controlar os efeitos deletérios do HPP, mas não traz a cura. Nas mulheres em menopausa recente, tanto a reposição estrogênica (caso não existam contraindicações) como o uso do raloxifeno (modulador seletivo do receptor de estrógenos) podem ser considerados e têm se mostrado efetivos em reduzir a remodelação óssea e aumentar a DMO, mas não há dados disponíveis em relação à redução do risco de fratura[51].

Na osteoporose e no risco aumentado de fratura, o tratamento medicamentoso de escolha são os bisfosfonatos e o alendronato é o representante dessa classe mais extensivamente utilizado para esse fim. Vários estudos atestam sua eficácia registrando ganho de DMO similar ao obtido por pacientes com HPP após o tratamento cirúrgico, contudo, mais estudos são necessários para mostrar a redução do risco de fratura[51]. O uso também está relacionado a elevações sutis nos níveis de PTH e reduções discretas na calcemia e na calciúria, embora seja pouco efetivo no controle da hipercalcemia sintomática do HPP. Outra preocupação atual refere-se aos efeitos adversos ocasionados pelo uso prolongado, em especial as fraturas atípicas visto que teoricamente o uso do bisfosfonato seria indefinido. Nesse sentido, a cirurgia figura como o tratamento de escolha para pacientes osteoporóticos com HPP.

Para pacientes com hipercalcemia sintomática, o tratamento de escolha são os calciomiméticos como o cinacalcete, particularmente se tiverem DMO normal. A dose usual de cinacalcete é de 30 a 60 mg duas vezes ao dia e a calcemia deve ser medida uma semana após o início do tratamento ou de qualquer ajuste de dose da medicação. De acordo com as publicações nas quais o cinacalcete foi utilizado em pacientes com HPP, a droga promoveu normalização ou melhora da calcemia em grande parte dos casos, resultou em reduções modestas nos níveis de PTH sem alteração significativa da calciúria ou ganho de DMO. Os efeitos colaterais mais comuns são náusea, artralgia, diarreia, mialgia e parestesias[51].

A combinação de alendronato com cinacalcete para pacientes com osteoporose e hipercalcemia sintomática sem condições cirúrgicas tem sido empregada em alguns estudos observacionais com resultados satisfatórios. Contudo, faltam estudos randomizados avaliando os riscos e benefícios dessa associação terapêutica.

A hipercalcemia da crise paratireoidiana ou do carcinoma de PT metastático costumam responder a doses agudas de bisfosfonato intravenoso como o pamidronato e ácido zoledrônico. Porém, primeiramente deve-se corrigir a desidratação secundária à hipercalcemia inclusive com hidratação intravenosa se necessária. Diuréticos de alça e calcitonina podem ser associados, mas isoladamente são pouco efetivos. A queda inicial da calcemia ocorre em 24 a 48 horas após a aplicação da medicação e persiste por tempo variável (semanas a alguns meses). Nos casos de crise paratireoidiana, o uso do bisfosfonato melhora agudamente a calcemia permitindo o preparo do paciente para a cirurgia sempre que possível[40]. Nos casos de carcinoma de PT metastático, o tratamento da hipercalcemia implica a redução de tecido tumoral que nem sempre é atingida; nesses casos, também é recomendado o uso de calciomiméticos[26,52].

A evolução do paciente com HPP tratado clinicamente ainda é incerta. Em um estudo que acompanhou pacientes com mais de 15 anos de HPP, 100% dos pacientes com HPP sintomático e 37% dos pacientes com HPP assintomáticos evoluíram com progressão da doença[53]. Com base em estudos prospectivos como esse é que se procura identificar, particularmente no grupo de pacientes com HPP assintomáticos, quem são os pacientes de risco para a progressão da doença e são redefinidas as recomendações do tratamento cirúrgico.

Considerações finais

- O HPP é uma doença originada nas paratireoides e decorrente da secreção aumentada ou inadequada de PTH resultando em hipercalcemia crônica. Esse conceito tem sido ampliado com o reconhecimento da sua apresentação normocalcêmica que tem como principal diferencial o hiperparatireoidismo secundário.
- A causa mais comum de HPP é o adenoma único de paratireoide esporádico que incide preferencialmente após os 50 anos e predominantemente no sexo feminino.
- A hipercalcemia hipocalciúrica familiar deve ser diferenciada das outras causas de hiperparatireoidismo primário e o diagnóstico é feito com base em critérios laboratoriais e teste genético. Nessa condição, não se recomenda o tratamento cirúrgico.
- Causas genéticas de HPP devem ser pesquisadas em pacientes jovens, na ocorrência de doença paratireoidiana multiglandular ou em casos familiares.
- Do ponto de vista clínico, o hiperparatireoidismo primário é classificado em sintomático e assintomático. No HPP sintomático, os sintomas são decorrentes do aumento do PTH comprometendo órgãos-alvo diretamente (alterações ósseas) e indiretamente ao promover hipercalcemia (manifestações renais, digestivas e neuromusculares principalmente). Por sua vez, o HPP assintomático refere-se ao hiperparatireoidismo descoberto em exame de rotina ou durante a investigação de causa secundária de osteoporose; esta tem sido a forma cada vez mais frequente.
- Exames de imagem para a localização das paratireoides hiperfuncionantes são úteis para identificar os pacientes com HPP candidatos à abordagem minimamente invasiva, para identificar paratireoides ectópicas e para os casos com necessidade de reoperação por persistência ou recidiva da doença.
- O tratamento cirúrgico é a única terapia definitiva capaz de curar o HPP melhorando a DMO e reduzindo o risco de calcificações renais. Deve ser indicado para os pacientes com HPP sintomático e, no caso dos assin-

tomáticos, de acordo com o consenso internacional de 2013, conforme quaisquer um dos seguintes critérios:

Idade inferior a 50 anos.

– Dosagem de cálcio total sérico 1 mg/dL acima do limite superior da normalidade.

– Osteoporose densitométrica.

– Fratura vertebral identificada por radiografia, VFA, TC ou RM.

– Nefrolitíase e/ou nefrocalcinose avaliada por USG ou TC de rins.

– Hipercalciúria > 400 mg/dia associada a fator de risco para nefrolitíase.

– *Clearance* de creatinina menor que 60 mL/minuto por superfície corporal.

- Pacientes com HPP assintomático que não preencham critério para a indicação de cirurgia devem ser acompanhados com avaliação anual de calcemia e função renal (*clearance* de creatinina) e DXA (avaliação de DMO em coluna lombar, fêmur e antebraço) a cada um ou dois anos. A pesquisa de nefrolitíase, nefrocalcinose e fraturas vertebrais deve ser repetida se houver evidências clínicas destas manifestações.
- Pacientes com HPP sem condições cirúrgicas ou que não desejem ser operados podem se beneficiar do tratamento clínico na doença sintomática ou de osteoporose com risco aumentado de fratura. O tratamento clínico consiste na correção criteriosa dos níveis de vitamina D, adequação da ingestão de cálcio, uso de bisfosfonatos orais para os casos de osteoporose e de calciomiméticos para o controle da hipercalcemia sintomática.

Referências bibliográficas

1. Michels TC, Kelly KM. Parathyroid disorders. Am Fam Physician. 2013. 15;88(4):249-57.
2. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. BMJ. 2012;344:e1013.
3. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009;374(9684):145-58.
4. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. N Engl J Med. 2011;365(25):2389-97.
5. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43(2):417-32.
6. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3580-94.
7. Imanishi Y, Hosokawa Y, Yoshimoto K, Schipani E, Mallya S, Papanikolaou A, et al. Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. J Clin Invest. 2001;107(9):1093-102.
8. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Guru SC, et al. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. Nat Genet. 1997;16(4):375-8.
9. Colaco SM, Si M, Reiff E, Clark OH. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. Am J Surg. 2007;194(3):323-7.
10. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The parathyroid as a target for radiation damage. N Engl J Med. 2011;365(7):676-8.
11. Woll M, Sippel RS, Chen H. Does previous head and neck irradiation increase the chance of multigland disease in patients with hyperparathyroidism? Ann Surg Oncol. 2011;18(8):2240-4.
12. Jarhult J, Ander S, Asking B, Jansson S, Meehan A, Kristoffersson A, et al. Long-term results of surgery for lithium-associated hyperparathyroidism. Br J Surg. 2010;97(11):1680-5.
13. Lehmann SW, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know? J Affect Disord. 2013;146(2):151-7.
14. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3570-9.
15. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). Mol Cell Endocrinol. 2014;386(1-2):2-15.
16. Krampitz GW, Norton JA. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. Cancer. 2014;120(13):1920-31.
17. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Hofler H, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(42):15558-63.
18. Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, Cole DE. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. Hum Mutat. 2000;16(4):281-96.
19. Marx SJ, Stock JL, Attie MF, Downs RW, Jr., Gardner DG, Brown EM, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. Ann Intern Med. 1980;92(3):351-6.
20. Gunn IR, Gaffney D. Clinical and laboratory features of calcium-sensing receptor disorders: a systematic review. Annals of clinical biochemistry. 2004;41(Pt 6):441-58.
21. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Head RA, Cranston T, et al. Mutations affecting G-protein subunit alpha11 in hypercalcemia and hypocalcemia. N Engl J Med. 2013;368(26):2476-86.
22. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Reed AA, Cranston T, Thakker CE, et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. Nat Genet. 2013;45(1):93-7.
23. Hendy GN, Cole DE. Genetic defects associated with familial and sporadic hyperparathyroidism. Front Horm Res. 2013;41:149-65.
24. Starker LF, Akerstrom T, Long WD, Delgado-Verdugo A, Donovan P, Udelsman R, et al. Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism. Horm Cancer. 2012;3(1-2):44-51.
25. Costa-Guda J, Soong CP, Parekh VI, Agarwal SK, Arnold A. Germline and somatic mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes CDKN1A, CDKN2B, and CDKN2C in sporadic parathyroid adenomas. Horm Cancer. 2013;4(5):301-7.
26. Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, Silverberg SJ, Pinchera A, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma. J Bone Miner Res. 2008;23(12):1869-80.
27. Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, Scott J, El-Hajj Fuleihan G. The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52(3):329-38.
28. Strewler GJ. A 64-year-old woman with primary hyperparathyroidism. JAMA. 2005;293(14):1772-9.
29. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(1):1-19.
30. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3561-9.
31. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(7):2306-12.
32. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. J Bone Miner Res. 1999;14(10):1700-7.
33. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2013;28(5):1029-40.
34. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. J Intern Med. 2005;257(1):6-17.
35. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(8):2377-85.
36. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M, Borretta G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(11):4458-61.
37. Gasser RW. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Wien Med Wochenschr. 2013;163(17-18):397-402.
38. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, Lazar RM, Brown I, Vardy S, et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):1951-8.
39. Macfarlane DP, Yu N, Leese GP. Subclinical and asymptomatic parathyroid disease: implications of emerging data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(4):329-40.
40. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. Am J Med. 2015;128(3):239-45.
41. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(4):1196-203.
42. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(8):3001-5.
43. Udelsman R, Akerstrom G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3595-606.

44. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Rini JN, Kunjummen BD, Heller KS, et al. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings. Radiology. 2008;248(1):221-32.
45. Friedman K, Somervell H, Patel P, Melton GB, Garrett-Mayer E, Dackiw AP, et al. Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative 99mTc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. Surgery. 2004;136(6):1199-204.
46. Gomez-Ramirez J, Sancho-Insenser JJ, Pereira JA, Jimeno J, Munne A, Sitges-Serra A. Impact of thyroid nodular disease on 99mTc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg. 2010;395(7):929-33.
47. Erbil Y, Barbaros U, Tukenmez M, Issever H, Salmaslioglu A, Adalet I, et al. Impact of adenoma weight and ectopic location of parathyroid adenoma on localization study results. World J Surg. 2008;32(4):566-71.
48. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. Clin Radiol. 2010;65(4):278-87.
49. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;131(6):493-8.
50. Phillips IJ, Kurzawinski TR, Honour JW. Potential pitfalls in intraoperative parathyroid hormone measurements during parathyroid surgery. Ann Clin Biochem. 2005;42(Pt 6):453-8.
51. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3607-18.
52. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. Curr Treat Options Oncol. 2012;13(1):11-23.
53. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3462-70.

Hipoparatireoidismo 4

Regina Matsunaga Martin

SUMÁRIO

Introdução e definição

O hipoparatireoidismo decorre da deficiência ou da resistência à ação do paratormônio (PTH), o que gera a diminuição das concentrações séricas de cálcio e o aumento da fosfatemia, quadro, por sua vez, responsável pelo surgimento das manifestações clínicas da doença[1-3].

Dados epidemiológicos

O hipoparatireoidismo no adulto é frequentemente associado a cirurgia na região cervical. Estima-se que 0,9 a 1,6% dos pacientes submetidos à tireoidectomia total desenvolvam hipoparatireoidismo definitivo mesmo quando o procedimento é realizado por cirurgião experiente. Entre crianças, as causas genéticas ganham maior importância[1,2].

Etiologia e fisiopatologia

As causas de hipoparatireoidismo podem ser divididas em distúrbios por deficiência de PTH ou por resistência periférica à ação do PTH, forma também conhecida como pseudo-hipoparatireoidismo (Quadro 1).

Hipoparatireoidismo por deficiência de PTH

Comprometimento da produção de PTH

Destruição das paratireoides

A destruição das paratireoides pode ter origem em ablação cirúrgica, doença autoimune, infiltração das paratireoides ou por radioterapia na região cervical.

O hipoparatireoidismo pós-operatório geralmente é transitório (60 a 70% dos casos) e os pacientes se recuperam em um período de três semanas a seis meses. Pode ser secundário a espasmo vascular ou lesão de mais de uma paratireoide. A interrupção do fluxo sanguíneo por espasmo vascular ocorre por exposição ao meio ambiente, que é mais frio do que o meio interno; nesses casos, o retorno à função normal acontece em poucos dias. No

Quadro 1. Etiologia do hipoparatireoidismo

Hipoparatireoidismo por deficiência de PTH

Comprometimento da produção de PTH

- Destruição das paratireoides
  - Pós-operatório de cirurgias cervicais, radioterapia e radioiodoterapia
  - Doenças autoimunes: hipoparatireoidismo isolado e doença poliglandular
  - Doenças de depósito, granulomatosas e neoplásicas
- Doenças genéticas com comprometimento do desenvolvimento das paratireoides e/ou da produção de PTH
  - Hipoparatireoidismo isolado: mutações inativadoras nos genes pré-pró-*PTH*, *GCMB* e *SOX3*
  - Síndromes genéticas: mutações inativadoras nos genes *TBX1* (S. de Di George), *GATA3*, *TBCE* e *FAM111A*
  - Doenças mitocondriais: S. de Kearns-Sayre, MELAS e MTPDS

Alteração da regulação da secreção de PTH

- Mutações ativadoras no CASR ou no GNA11 e produção de anticorpos anti-CASR (ativadores)
- Hipomagnesemia, hipermagnesemia e hiperparatireoidismo materno

Hipoparatireoidismo por resistência periférica ao PTH: pseudo-hipoparatireoidismo

MELAS = *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*; MTPDS = *mitochondrial trifunctional protein deficiency syndrome*.

caso de lesão de mais de uma paratireoide, o restabelecimento funcional demanda semanas ou meses, período necessário à hiperplasia das glândulas remanescentes[1-3]. Entretanto, os demais 30 a 40% dos pacientes evoluem com hipoparatireoidismo definitivo que se caracteriza pela permanência da hipocalcemia por mais de seis meses e decorre da ressecção inadvertida ou da desvascularização das paratireoides. Estima-se que 0,9 a 1,6% dos pacientes submetidos à tireoidectomia total por cirurgião experiente cursem com hipoparatireoidismo definitivo. Essa complicação é mais frequente nos casos associados a esvaziamentos cervicais, mas também pode ocorrer nas tireoidectomias subtotais e, em especial, nos casos de lobectomia subtotal bilateral[2,3]. O hipoparatireoidismo pós-cirúrgico também é descrito anos após a intervenção cirúrgica, o que sugere comprometimento tardio das paratireoides remanescentes provavelmente por suprimento sanguíneo insuficiente[2].

Além de ocorrer após tireoidectomias, o hipoparatireoidismo pós-cirúrgico também tem sido relatado depois de laringectomia total com dissecção bilateral, particularmente após radioterapia[4].

No tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo primário, quando há exploração de todas as paratireoides, não raro, o paciente evolui com hipoparatireoidismo transitório. No entanto, com o advento da abordagem minimamente invasiva, essa situação não tem sido vista, restringindo-se aos casos de paratireoidectomia total com autoimplante de fragmentos de paratireoides ou nos casos de reintervenção cirúrgica por falha do tratamento. Merece destaque a hipocalcemia no pós-operatório do tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo primário decorrente de fome óssea. Nesses casos, o diagnóstico diferencial com o hipoparatireoidismo é feito com a dosagem de fósforo que se encontra reduzida e a dosagem de PTH que geralmente é elevada.

O hipoparatireoidismo por infiltração glandular se deve à deposição de metais como o ferro (hemocromatose e talassemia) e o cobre (doença de Wilson), às doenças granulomatosas e às neoplasias. O hipoparatireoidismo manifesta-se quando as quatro glândulas são afetadas e o quadro clínico da doença primária costuma ser evidente. Menos comum, o hipoparatireoidismo também é descrito em pacientes que receberam radiação extensa na região cervical e, mais raramente, após tratamento com iodo radioativo[1].

Depois do hipoparatireoidismo pós-cirúrgico, a forma autoimune é a segunda etiologia mais frequente em adultos. A lesão autoimune das paratireoides pode ser restrita às glândulas ou fazer parte da síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (SPA1). A tríade clássica da SPA1 compreende candidíase mucocutânea, hipoparatireoidismo (presente em mais de 80% dos casos) e insuficiência adrenal; suas manifestações são precoces, surgindo durante a infância e a adolescência. Na maioria dos casos, a candidíase é a primeira manifestação clínica, ocorre antes dos 5 anos de idade e é seguida pelo hipoparatireoidismo; a insuficiência adrenal se manifesta posteriormente. Trata-se de uma doença autossômica recessiva decorrente de mutação inativadora no gene *AIRE*, que codifica um fator de transcrição importante para a resposta imunológica. Essa condição predispõe ao desenvolvimento de anticorpos contra a NALP5 (em torno de 50%), uma proteína altamente expressa pelas paratireoides, e contra outras proteínas como IFNω, TPH, AADC, TH, ACA e 21-OH[5-7]. Embora já tenha sido descrita a presença de anticorpos (Acs) contra o receptor sensível ao cálcio (CASR) na SPA1, eles são mais comumente encontrados no hipoparatireoidismo isolado autoimune e parecem ser marcadores da doença[7,8].

Doenças genéticas com comprometimento do desenvolvimento das paratireoides e/ou da produção de PTH

Nessa categoria, estão incluídas doenças com base genética que levam à agenesia ou hipoplasia das paratireoides. Apesar de raras, merecem atenção particular do pediatra por se manifestarem na infância. O hipoparatireoidismo pode ocorrer isoladamente ou associado a outras manifestações.

Em relação às causas genéticas comprometendo exclusivamente a produção de PTH, destacam-se mutações nos genes pré-pró-*PTH*, *GCMB* e *SOX3*.

São descritas duas apresentações de mutações no gene do pré-pró-PTH. Na apresentação autossômica dominante, apenas um dos alelos é afetado e são produzidas moléculas anômalas que ficam retidas nas células paratireoidianas levando à sua destruição[9]. Por sua vez, na apresentação autossômica recessiva, ambos os alelos do gene pré-pró-PTH são afetados e a produção do PTH é drasticamente comprometida[10]. *GCMB* e *SOX3* produzem fatores de transcrição essenciais para organogênese paratireoidiana e mutações nesses genes já foram relatadas como causa de hipoparatireoidismo isolado hereditário. No caso do *GCMB*, a apresentação é autossômica recessiva[11], ao passo que no *SOX3* é ligada ao X recessiva[12].

Os produtos dos genes *TBX1*, *GATA3* e *TBCE*, além de serem fundamentais para a embriogênese das paratireoides, também são importantes no desenvolvimento de outros órgãos. Por isso, mutações nesses genes causam hipoparatireoidismo como parte de síndromes genéticas.

Das síndromes genéticas que cursam com hipoparatireoidismo, a mais comum é a síndrome de DiGeorge que se origina de deleções cromossômicas na região 22q11.2, onde está localizado o *TBX1*. Este gene é responsável pela produção de um fator de transcrição crucial para a organogênese do coração, timo e paratireoides[13]. O fenótipo clássico da síndrome de DiGeorge inclui: anomalias cardíacas congênitas, imunodeficiência por aplasia ou hipoplasia do timo, hipoparatireoidismo, defeitos de linha média e alterações faciais e cognitivas.

Mais rara, a síndrome de Barakat, também conhecida pelo acrônimo HDR, tem como manifestações principais: hipoparatireoidismo (*hypoparathyroidism*), surdez neurossensorial (*deafness*) e displasia renal (*renal dysplasia*). A base molecular dessa entidade reside em mutações inativadoras, em heterozigose, no *GATA3*[14].

Mutações no *TBCE* são responsáveis pela síndrome HRD (*hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism*), uma forma rara de hipoparatireoidismo autossômico recessivo que engloba as síndromes de Sanjad-Sakati (disgenesia paratireoidiana, baixa estatura, déficit intelectual, micro-oftalmia, microcefalia, mãos e pés pequenos e anormalidades dentárias) e Kenny-Caffey tipo 1 (hipoparatireoidismo, déficit intelectual, nanismo e alterações oculares)[2]. Já a síndrome de Kenny-Caffey tipo 2 difere do tipo 1 por não apresentar déficit intelectual e é causada por mutação no gene *FAM111A*[15].

Entre as causas genéticas, há ainda algumas doenças mitocondriais que cursam com hipoparatireoidismo (síndromes de Kearns-Sayre, MELAS e MTPDS). Em geral, estão associadas a distúrbios metabólicos, neurológicos e anomalias congênitas[1,2].

Alteração da regulação da secreção de PTH

As alterações da regulação da secreção do PTH podem ser primárias, quando resultam de problemas relacionados ao CASR (receptor sensível ao cálcio), ou secundárias, quando envolvem situações extrínsecas responsáveis pela redução da secreção do PTH como a hipomagnesemia, a hipermagnesemia e o hiperparatireoidismo materno.

As alterações da regulação da secreção do PTH podem ser resultantes de mutações ativadoras nos genes *CASR*[6] ou *GNA11*[16] ou da presença de anticorpos ativadores do CASR[17].

As mutações ativadoras no CASR fazem com que concentrações mais baixas de cálcio ionizado sejam capazes de reduzir a secreção do PTH pelas paratireoides e a reabsorção de cálcio pelos túbulos renais, resultando em hipocalcemia hipercalciúrica. Essa doença apresenta herança autossômica dominante, podendo se manifestar em qualquer faixa etária, embora seja mais comum que seus sintomas surjam nos primeiros anos de vida[6]. Já foi relatado o desenvolvimento de anticorpos ativadores do CASR levando ao mesmo fenótipo dos pacientes com mutações ativadoras no CASR; entretanto, o quadro pode ser transitório e/ou acompanhado por outras doenças autoimunes, tais como as doenças de Graves e de Addison[17]. Mais recentemente, além das mutações no *CASR*, foram descritas mutações ativadoras na *GNA11*, gene que codifica a subunidade alfa da proteína G_{11} que está acoplada ao CASR e faz parte da maquinaria envolvida na transdução do sinal determinado pelo cálcio ao se ligar ao CASR[16].

Hipoparatireoidismo por resistência à ação do PTH: pseudo-hipoparatireoidismo

O pseudo-hipoparatireoidismo (PHP) constitui um grupo de doenças nas quais há resistência renal ao PTH, resultando em hipocalcemia e hiperfosfatemia. Antigamente, a resistência ao PTH era confirmada pelo teste de Ellsworth-Howard que analisa a excreção urinária de AMP cíclico (AMPc) e fosfato após a infusão de PTH bovino. De acordo com essa resposta, o PHP pode ser classificado em tipo 1, quando ambas as excreções de AMPc e fósforo estão prejudicadas, e em tipo 2, quando a excreção de AMPc é normal, mas a resposta fosfatúrica está alterada. Por sua vez, o PHP 1 tem sido subdividido nos tipos: 1a, 1b e 1c[18-20].

Pacientes com PHP1a caracteristicamente apresentam estigmas fenotípicos – baixa estatura, face arredondada, obesidade, braquidactilia (encurtamento dos dedos das mãos e dos pés, principalmente do quarto e do quinto), ossificações subcutâneas e retardo mental – que foram reunidos sob o nome de osteodistrofia hereditária de Albright (OHA). Além da resistência ao PTH, eles podem exibir outras resistências hormonais, particularmente ao TSH, LH/FSH e GHRH. Essa doença é resultado de mutações heterozigóticas inativadoras no gene *GNAS*, na região codificadora do transcrito que origina a subunidade alfa da proteína G estimulatória ($G_s$alfa), um intermediário importante na via de sinalização intracelular do PTH e de muitos outros hormônios[18-21].

Em uma família com casos de PHP1a, o reconhecimento de indivíduos com o fenótipo da OHA, na ausência de resistências hormonais, fez com que essa condição passasse a ser denominada de pseudopseudo-hipoparatireoidismo (PPHP)[18-21].

Embora pacientes com PPHP apresentem a mesma mutação encontrada em seus familiares com PHP1a, é sua origem parental que define a existência de resistências hormonais; ou seja, enquanto a herança materna da mutação leva ao PHP1a, a herança paterna leva ao PPHP. Esse padrão de herança é consistente com *imprinting* tecido-específico do alelo paterno da $G_s$alfa. Em outras palavras, a expressão da G_sa pelo alelo paterno é fisiologicamente silenciada em alguns tecidos dependendo exclusivamente do alelo materno (expressão monoalélica)[18-21].

Já foi demonstrado que a expressão da G_sa no córtex renal é monoalélica e que, em tecidos como a tireoide, gônadas e pituitária, embora sua expressão seja bialélica, depende preferencialmente do alelo materno. Nos demais tecidos, incluindo ossos e tecido adiposo, sua expressão é bialélica. É por isso que pacientes com PHP1a apresentam resistência ao PTH, podendo ou não apresentar outras resistências hormonais particularmente relacionadas ao TSH, LH, FSH e GHRH[18-21].

Com base nesse modelo, acredita-se que a OHA seja decorrente de um defeito na sinalização celular em certas células e tecidos, nos quais 50% de atividade da $G_s$alfa não é suficiente para manter suas funções normais (haploinsuficiência), independentemente da mutação ser de origem materna ou paterna, acometendo indistintamente indivíduos com PPHP e PHP1a[18-21].

A classificação do PHP1b foi inicialmente criada para agrupar pacientes que se distinguiam do PHP1a pela ausência dos estigmas da OHA e conservação da atividade da $G_s$alfa. A identificação de regiões diferencialmente metiladas (DMRs) na porção regulatória do *GNAS* e o reconhecimento que pacientes com PHP1b apresentam padrões distintos de metilação, mas sempre determinando

a perda de metilação na região DMR A/B com consequente redução crítica da expressão da $G_s$alfa em tecidos como o córtex renal, permitiu um grande avanço no entendimento da fisiopatologia desse grupo de pacientes[22]. Deleções em heterozigose no gene *STX16* e na DMR NESP55 têm sido identificadas nos casos familiais de PHP1b e têm se mostrado críticas na manutenção do padrão de metilação da DMR A/B. Mais raramente, a dissomia uniparental paterna da região cromossômica 20q compreendendo o lócus do *GNAS* também é reconhecida como causa de PHP1b[23-25].

Diferentemente da resistência renal ao PTH, a resistência óssea ao PTH não é uma constante nos casos de PHP. O relato de uma paciente com PHP sem estigmas da OHA, com lesões líticas em tíbia ao diagnóstico e a demonstração de responsividade óssea ao PTH *in vitro*[26] sustentou a noção de que outra característica dos pacientes com PHP1b era a falta de resistência óssea ao PTH. No entanto, essa ideia caiu por terra quando o mesmo achado foi visto em paciente com estigmas da OHA e redução de atividade da $G_s$alfa[27]. Isso ocorre porque a expressão da $G_s\alpha$ no tecido ósseo é bialélica, randômica e assimétrica[28]. Dessa forma, conclui-se que pacientes com PHP nem sempre apresentam resistência óssea ao PTH e que esse critério não deve ser utilizado para discriminar o PHP em tipos 1a e 1b.

Finalmente, a categoria PHP1c foi criada para contemplar os casos de PHP que se comportavam fenotipicamente como os PHP1a, mas que não tinham redução de atividade da $G_s$alfa[29]. Esse padrão é resultado de mutações na região carboxiterminal da $G_s\alpha$ com prejuízo da transmissão do sinal entre seu respectivo receptor acoplado à proteína G (GPCR) e a $G_s\alpha$. Como a interação entre a $G_s\alpha$ e a adenilil ciclase não é prejudicada, *in vitro*, a atividade da $G_s$alfa pode estar preservada desde que seja medida através da geração de AMPc oriunda da interação $G_s$alfa-adenilil ciclase independentemente da interação GPCR-$G_s$alfa[30]. Por isso, atualmente admite-se que os casos de PHP1c devam ser classificados como PHP1a e que a categoria PHP1c seja extinta[18].

Os pacientes portadores de PHP2 apresentam resposta urinária normal do AMPc e resposta fosfatúrica diminuída à administração de PTH. Esses achados indicam que o defeito molecular na via de transdução do PTH seja posterior à geração de AMPc (como nas mutações do *PRKAR1A*) ou representem casos de deficiência de vitamina D não suspeitada, particularmente nos casos com fenótipo incaracterístico e sem histórico familiar[20,21].

A identificação dos estigmas da OHA em pacientes com PHP cuja base molecular reside em alterações nos padrões de metilação na região regulatória do *GNAS*[31], bem como a ausência dos estigmas da OHA em pacientes com PHP por mutações na região codificadora da $G_s$alfa, têm levando à necessidade de uma nova classificação para os PHP com base nos achados moleculares[32]. Por isso, mais recentemente, a tendência é classificar os PHP em PHP1a, resultado de mutações inativadoras na região codificadora da $G_s$alfa comprometendo o alelo materno, e em PHP1b, resultado de defeitos no padrão de metilação da região regulatória do *GNAS* implicando redução da expressão da $G_s$alfa[18-21,32].

Quadro clínico

As manifestações clínicas do hipoparatireoidismo dependem basicamente da hipocalcemia e do produto cálcio-fósforo. Sinais e sintomas adicionais podem ser vistos conforme a etiologia da doença[1-3]. A intensidade dos sintomas está sujeita ao grau de hipocalcemia e da velocidade de queda dos níveis de cálcio. A hipocalcemia aguda causa sintomas mais intensos do que a crônica, que se instala de forma insidiosa (Quadro 2).

Na hipocalcemia aguda, os sintomas mais precoces incluem parestesia em extremidades e perioral. Com a acentuação da hipocalcemia, surgem as cãibras e a tetania. Esses sintomas tornam-se mais evidentes diante de situações associadas à hiperventilação, como esforços físicos, uma vez que a alcalose respiratória reduz a concentração do cálcio iônico. A tetania pode ser acompanhada de sudorese, cólicas abdominais, vômitos e broncoespasmo, provavelmente pela disfunção do sistema nervoso autônomo. Em crianças, o laringoespasmo pode ser a única manifestação de tetania. Em pessoas predispostas, as convulsões generalizadas podem ser desencadeadas pela hipocalcemia.

Em recém-nascidos e lactentes, a hipertonia e as crises convulsivas podem ser desencadeadas por episódios de hipocalcemia e também podem ser responsáveis por apresentar manifestações inespecíficas como cianose, tremores, vômitos, irritabilidade, dificuldade para mamar e taquicardia. As manifestações cardíacas podem ser desde apenas eletrocardiográficas (aumento do intervalo QT) até arritmias. Na hipocalcemia acentuada, a insuficiência cardíaca pode se tornar refratária às medidas terapêuticas usuais.

Os sintomas de tetania podem ainda ser latentes, sendo apenas desencadeados por manobras realizadas no exame clínico, como os sinais de Chvostek e Trousseau. O si-

Quadro 2. Manifestações clínicas do hipoparatireoidismo

Relacionadas à hipocalcemia aguda
Parestesia
Contratura muscular
Tetania
Laringoespasmo
Convulsão
Insuficiência cardíaca
Arritmia
Relacionadas à hipocalcemia crônica
Hiper-reflexia
Pele seca, cabelos grossos, unhas quebradiças
Hipoplasia dentária
Calcificações em sistema nervoso central
Sinais extrapiramidais
Parkinsonismo
Catarata

nal de Chvostek é pesquisado pela percussão do nervo facial em seu trajeto anterior ao pavilhão auricular. Na presença de hipocalcemia, observa-se uma contração dos músculos perilabiais do mesmo lado em que foi feita a estimulação do nervo facial (Figura 1). É necessário lembrar que esse sinal pode ser positivo em até 10% das pessoas normocalcêmicas. O sinal de Trousseau é investigado inflando-se o manguito do aparelho de pressão arterial 20 mmHg acima da pressão sistólica por três minutos. O teste é considerado positivo quando ocorre contração dos músculos do antebraço com flexão do punho e das articulações metacarpofalangeanas e adução do polegar, sinal conhecido como "mão de parteiro" (Figura 1).

Quando a hipocalcemia se instala de modo insidioso, costuma haver adaptação do organismo, e os sintomas surgem apenas durante períodos de aumento de demanda de cálcio (gestação e lactação, ciclo menstrual, esforço físico e estados de alcalose) ou durante o uso de agentes que reduzem a calcemia (p.e., diuréticos de alça).

Nos pacientes com hipoparatireoidismo crônico, a pele pode ser seca e descamativa, as unhas, quebradiças e os cabelos, secos e ásperos. A hipocalcemia durante o desenvolvimento dos dentes poderá ocasionar retardo na sua erupção, prejuízo da formação do esmalte, raízes defeituosas e hipoplasia dos dentes. Alterações psíquicas, como labilidade emocional, ansiedade e depressão, podem estar presentes, assim como queixas vagas como fadiga e alterações cognitivas têm sido valorizadas mais recentemente.

A hiperfosfatemia persistente, associada à hipocalcemia, pode induzir a calcificações no sistema nervoso central, particularmente nos gânglios da base (Figura 2). Essas calcificações podem ser assintomáticas ou se manifestar com sinais de parkinsonismo. A patogênese da catarata ainda é obscura e deve ser sinal de alerta para o diagnóstico de hipoparatireoidismo, principalmente se encontrada antes dos 50 anos. Ambas as manifestações detectadas ao diagnóstico indicam que o quadro de hipoparatireoidismo é de longa data e podem se agravar caso o tratamento não seja bem-sucedido.

Na anamnese do paciente com hipoparatireoidismo, deve-se pesquisar história de cirurgia cervical com dados sobre as intercorrências durante o ato cirúrgico e o tempo para o aparecimento dos sintomas. O comprometimento das paratireoides pode ocorrer após radioiodoterapia para hipertireoidismo ou em doenças infiltrativas e de depósito que também devem ser questionadas. Dados a respeito da presença de sintomas relacionados a doenças autoimunes devem ser obtidos. O hipoparatireoidismo que tem início nos primeiros anos de vida, em geral, é decorrente de problemas genéticos e, quando associado a outras manifestações, pode direcionar o diagnóstico etiológico.

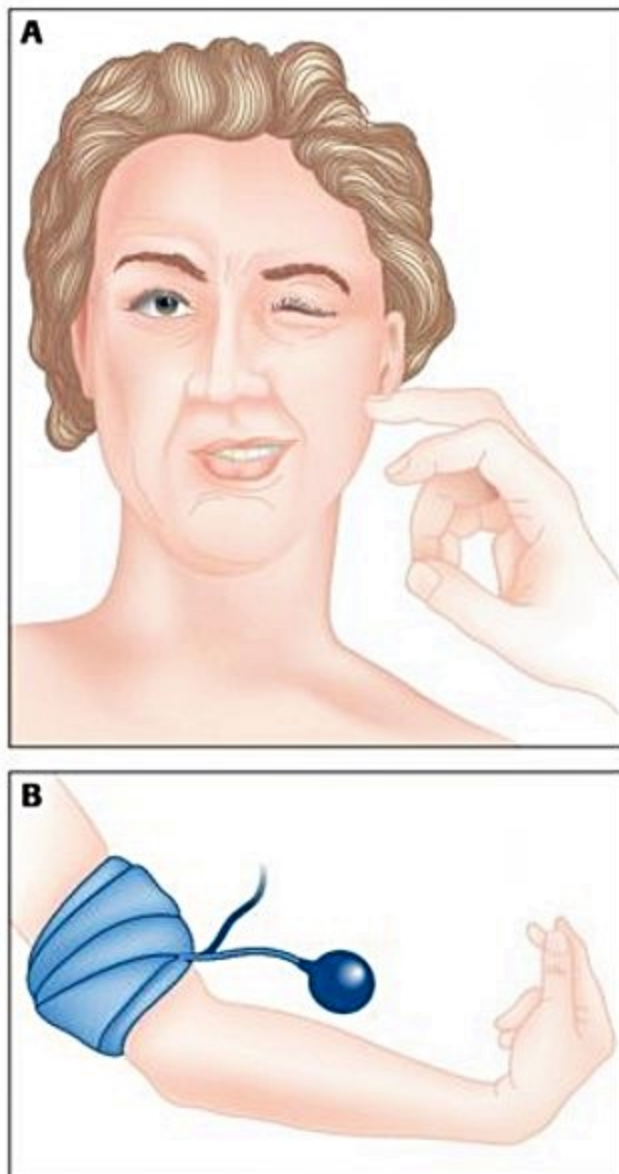



Figura 1. (A) Sinal de Chvostek. (B) Sinal de Trousseau.

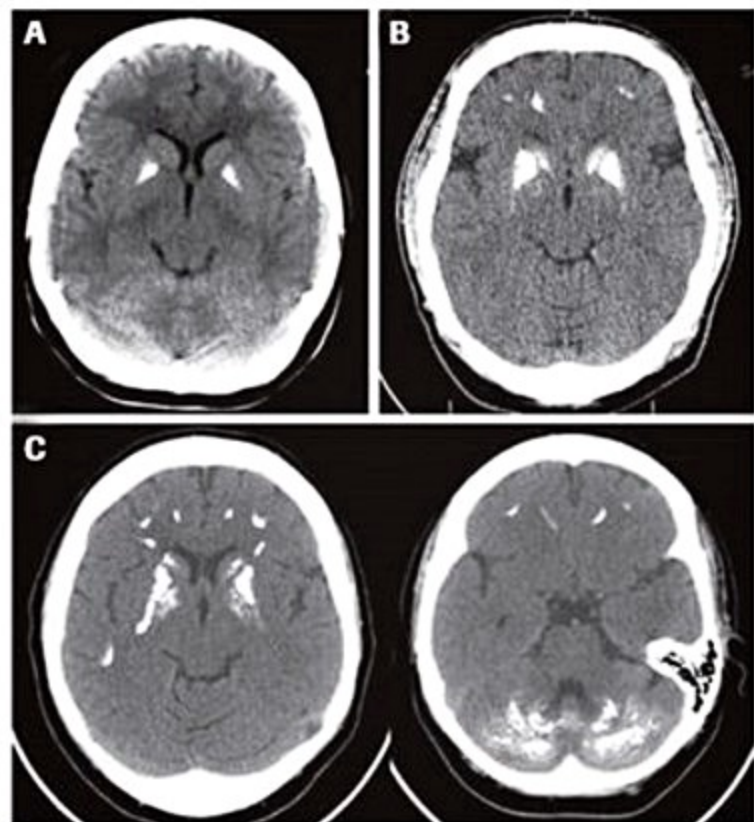



Figura 2. Tomografia computadorizada de crânio sem contraste em pacientes com hipoparatireoidismo evidenciando diferentes magnitudes de calcificações no sistema nervoso central. (A) Paciente com calcificações restritas aos núcleos da base. (B) Paciente com calcificações nos núcleos da base e região frontal. (C) Paciente com calcificações em núcleos da base, região frontal, parietal e cerebelar.

A história natural do PHP é variável. O quadro clínico da hipocalcemia é variável, sendo raramente sintomático nos primeiros anos de vida, e o diagnóstico, muitas vezes, só é suspeitado após as crises convulsivas que não respondem ao tratamento ou pela presença de calcificações dos núcleos da base vistas na tomografia de crânio. Outros pacientes são diagnosticados pela presença dos estigmas da OHA, face arredondada, baixa estatura, obesidade, ossificações subcutâneas e braquidactilia, que podem ser identificados tanto no PHP como no PPHP (Figura 3).

Diagnóstico e exames complementares

A história e o exame clínico são fundamentais para a suspeita e a avaliação etiológica da hipocalcemia. Sua comprovação laboratorial é feita pela dosagem de cálcio sérico. A concentração diminuída de cálcio sérico total deve ser interpretada em conjunto com os níveis de albumina do paciente.

O cálcio total refere-se às frações ionizáveis e às ligadas a proteínas e, portanto, alterações do conteúdo proteico interferem na interpretação de seus valores. A fórmula a seguir, em que o cálcio total está expresso em mg/dL e a albumina em g/dL, é comumente utilizada com esse fim:

Ca total corrigido = Ca total + 0,8 x (4 – albumina)

Outra opção é a determinação do cálcio iônico, que representa o cálcio metabolicamente ativo. Embora sua dosagem seja mais específica, está mais sujeita a erros pré-analíticos e nem sempre disponível.

A investigação laboratorial do paciente com hipocalcemia inclui a avaliação dos níveis séricos de cálcio, fósforo, magnésio, PTH e avaliação da função renal (Figura 4). A hipocalcemia associada à hipomagnesemia resulta em prejuízo na secreção de PTH determinando um hipoparatireoidismo "funcional". Como a correção da magnesemia implica normalização dos níveis de PTH, ela não costuma ser considerada como causa de hipoparatireoidismo. Hipocalcemia com PTH aumentado e hipofosfatemia caracterizam o hiperparatireoidismo secundário, sendo que a hipofosfatemia resulta do efeito fosfatúrico do PTH. Dependendo da intensidade e duração do hiperparatireoidismo, o paciente cursa com raquitismo e/ou osteomalácia, que são defeitos de mineralização óssea. Finalmente, o principal diagnóstico diferencial do PHP deve ser feito com a doença renal crônica, uma vez que o primeiro não cursa com prejuízo da função renal. Em resumo, o diagnóstico de hipoparatireoidismo é realizado nos pacientes que apresentam hipocalcemia e hiperfosfatemia na vigência de função renal preservada.

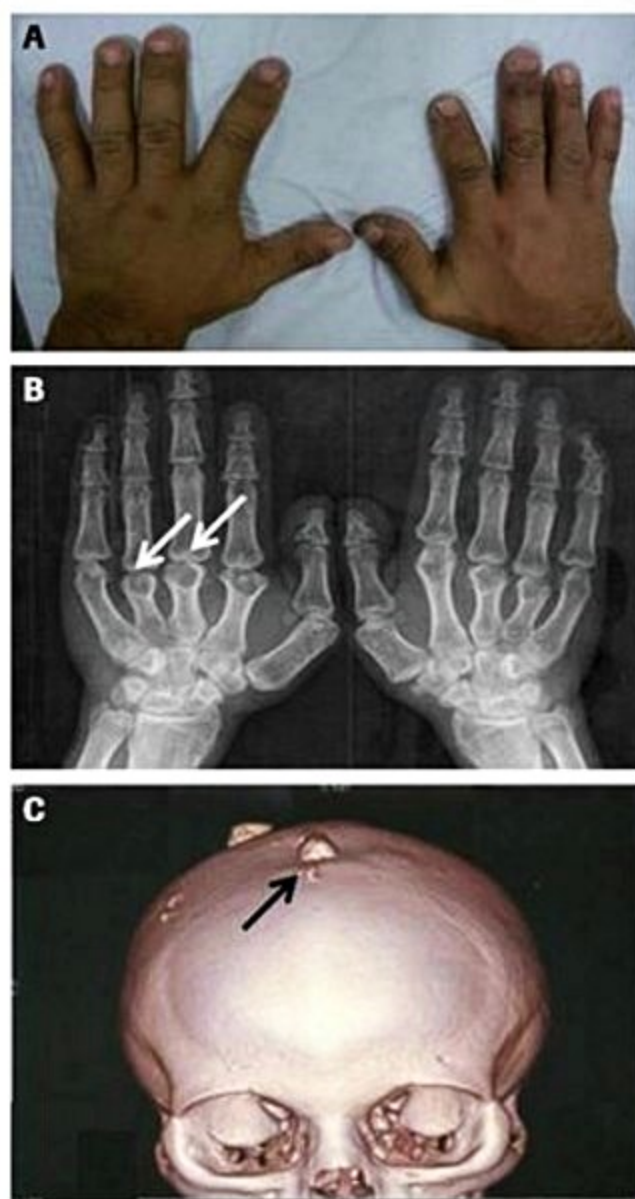
No hipoparatireoidismo por deficiência de PTH, os níveis de PTH não são passíveis de dosagem, estão reduzidos ou inapropriadamente normais. A excreção urinária de cálcio em urina de 24 horas costuma estar reduzida e a relação cálcio-creatinina em amostra isolada apresenta-se diminuída ou abaixo da normalidade. Particularmente nos casos de mutação ativadora no *CASR* ou no *GNA11*, ao diagnóstico, a suspeita pode ser feita nos casos com hipocalcemia significativa e calciúria normal; diferentemente da hipercalcemia hipocalciúrica por mutações inativadoras no *CASR*, não há dado laboratorial que sugira o diagnóstico[33]. A confirmação da hipocalcemia hipercalciúrica dominante por mutação ativadora no *CASR* ou no *GNA11* é feita por biologia molecular.

O PHP caracteriza-se pela presença de hipocalcemia, hiperfosfatemia, creatinina normal e PTH aumentado. A calciúria de 24 horas é geralmente diminuída, bem como a relação cálcio-creatinina na amostra isolada. O teste clássico de infusão de PTH para o diagnóstico de PHP é o teste de Ellsworth-Howard e, mesmo com o uso do PTH recombinante humano no lugar do PTH bovino, não é mais realizado hoje em dia.

Quanto às demais resistências hormonais encontradas no PHP, a resistência hormonal ao TSH é a mais co-

A

B

C

■ **Figura 3.** Estigmas da osteodistrofia hereditária de Albright (OHA). (A) Mãos de um paciente com pseudo-hipoparatireoidismo nas quais é possível notar o encurtamento dos metacarpianos. (B) Radiografia de mãos do mesmo paciente; as setas indicam braquidactilia do segundo e terceiro metacarpianos que também podem ser vistas nos dedos da outra mão. (C) Reconstrução de imagem de tomografia de crânio de paciente com pseudo-hipoparatireoidismo; a seta aponta para uma ossificação subcutânea.

↓Ca
↓PTH
↑PTH
Cr Normal
↓Mg
↑P
↓P
Hipoparatireoidismo
Hipomagnesemia
↑Cr
Mg normal
Hipoparatireoidismo secundário
DRC
Pseudo-hipoparatireoidismo

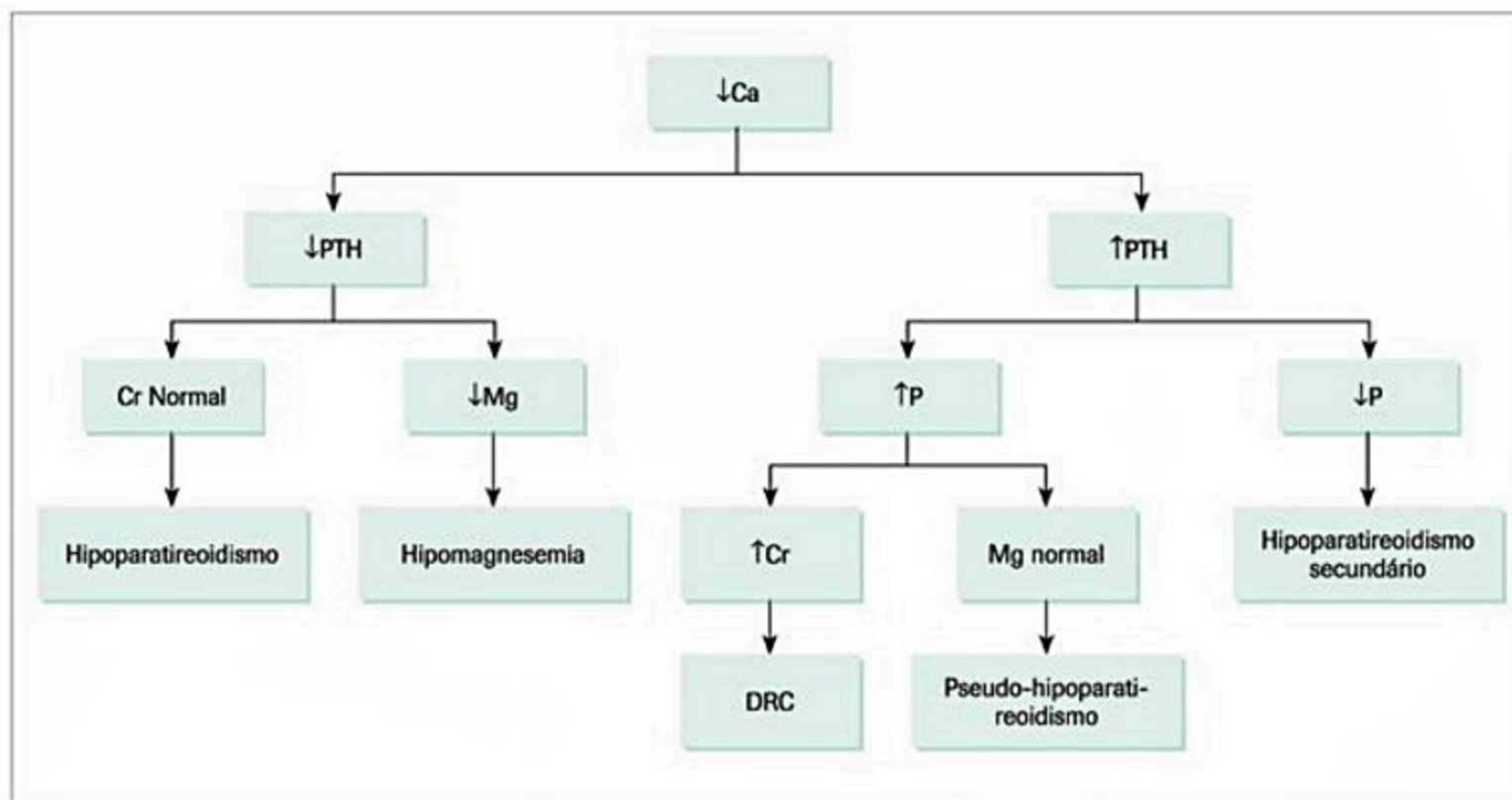



Figura 4. Avaliação de hipocalcemia e diagnóstico diferencial do hipoparatireoidismo. Ca: cálcio; PTH: paratormônio; Mg: magnésio; P: fósforo; Cr: creatinina; DRC: doença renal crônica.

mum e pode ocorrer tanto nos casos de PHP1a como no PHP1b; do ponto de vista laboratorial, não se distingue do hipotireoidismo primário. A resistência ao GHRH manifesta-se com redução dos níveis de GH e pode explicar a baixa estatura de alguns pacientes. A resistência ao LH/FSH, em geral, não implica em hipogonadismo e é pouco observada. Tanto a resistência ao GHRH como ao LH/FSH só foram descritas em casos de PHP1a[18-21,32].

O exame radiológico dos pacientes com hipoparatireoidismo deve incluir a tomografia computadorizada do crânio para pesquisa de calcificações dos núcleos da base (Figura 2). A radiografia de mãos e pés dos pacientes com PHP deve ser solicitada para avaliação dos estigmas de Albright.

Tratamento

O objetivo do tratamento do hipoparatireoidismo é corrigir a calcemia e a fosfatemia evitando-se a hipercalciúria. Deve-se considerar o tratamento do quadro agudo de hipocalcemia e a terapia crônica. Medidas gerais incluem correção da hipomagnesemia e do hipotireoidismo, quando presentes, uma vez que essas condições dificultam o tratamento do hipoparatireoidismo.

Tratamento da hipocalcemia aguda

A urgência no tratamento da hipocalcemia aguda depende da natureza e gravidade dos sintomas, além dos níveis séricos de cálcio. Os sintomas geralmente aparecem quando o cálcio total é menor que 7,5 mg/dL. Sintomas graves como convulsões, laringoespasmo, broncoespasmo, falência cardíaca e estado mental alterado requerem tratamento com cálcio endovenoso, mesmo que os níveis plasmáticos de cálcio estejam apenas levemente reduzidos[1,2].

As soluções disponíveis são gluconato de cálcio a 10% (90 mg de cálcio por ampola de 10 mL) e cloreto de cálcio a 10% (272 mg de cálcio por ampola de 10 mL). A medicação de escolha é o gluconato de cálcio a 10%, diluído em soro glicosado a 5% ou soro fisiológico. A velocidade de aplicação deve ser lenta, superior a dez minutos, e o cuidado deve ser redobrado em pacientes digitalizados, pois a hipercalcemia predispõe à intoxicação digitálica e a arritmias[2]. A infusão endovenosa em *bolus* deve ser repetida até que cessem os sintomas graves de hipocalcemia, momento em que se inicia a infusão endovenosa contínua, já que a administração em *bolus* somente eleva os níveis de cálcio sérico transitoriamente. Para a infusão contínua, prepara-se uma solução com dez ampolas de gluconato de cálcio a 10% adicionadas a 900 mL de solução de glicose a 5% ou soro fisiológico que fornecerá 0,9 mg/mL de cálcio elementar. Recomenda-se que a velocidade de infusão seja de 0,5 a 1,5 mg/kg/h (máximo de 100 mg/h) de cálcio elementar e a taxa de infusão deve ser ajustada para que o cálcio sérico seja mantido entre 8 e 9 mg/dL. Soluções com mais de 2 mg/mL de cálcio devem ser evitadas em acesso periférico dado o risco de flebite. Logo que possível, sais de cálcio devem ser administrados oralmente, para fornecer de 1 a 3 g/d de cálcio elementar[1,2].

A reposição de vitamina D também é recomendada nesses pacientes e o calcitriol é a medicação de escolha, pois sua ação tem início mais rápido (dose de 0,25 a 2,0 µg/d). Altas doses de colecalciferol também podem ser utilizadas (50.000 UI a 150.000 UI/dia), contudo o risco

de intoxicação por vitamina D é mais elevado pela sua meia-vida longa.

Tratamento da hipocalcemia crônica

O objetivo do tratamento é restaurar os níveis séricos de cálcio dentro do seu limite inferior de normalidade ou o suficiente para resolução dos sinais e sintomas de hipocalcemia. O fator limitante para restauração da calcemia é o aparecimento de hipercalciúria, predispondo à nefrolitíase e/ou nefrocalcinose.

O tratamento da hipocalcemia crônica utiliza sais de cálcio e vitamina D. A suplementação oral com 1 a 4 g/d de cálcio elementar deve ser instituída em todos os casos e a administração deve ser em doses fracionadas. O carbonato de cálcio é o sal de cálcio mais utilizado por ser o mais facilmente encontrado e o mais barato. Deve ser consumido com as refeições, pois sua solubilização depende da acidez gástrica. A absorção do lactato e do citrato de cálcio não é dependente da acidez gástrica, assim, podem ser usados independentemente da alimentação[1-3]. De modo geral, as apresentações comerciais dos sais de cálcio dispõem de 500 ou 600 mg de cálcio elementar por comprimido, cápsula ou sachê, e o máximo recomendado por refeição é de 1.200 mg. O consumo de laticínios deve ser incentivado a fim de reduzir as necessidades de suplementação de cálcio, desde que não haja hiperfosfatemia.

A reposição de vitamina D ideal é com o uso do calcitriol (cápsulas de 0,25 μg). Nos casos de hipoparatireodismo total e definitivo, a dose varia de 0,25 a 2,0 μg/d[1-3]. Essa medicação é eficiente e apresenta baixo risco de intoxicação devido a sua meia-vida curta. Alternativamente, utiliza-se o alfacalcidol (cápsulas de 0,25 e 1,0 μg) que, após a sua absorção, é metabolizado no fígado e circula como calcitriol. A sua dose é 0,5 a 4,0 μg/d. Outra forma terapêutica é o uso de vitamina D sob a forma de colecalciferol (mais potente que o ergocalciferol) na dose de 25.000 a 100.000 UI/d ou doses até maiores[1-3]. No entanto, essa forma depende de uma primeira hidroxilação hepática e uma segunda hidroxilação renal e consequentemente da integridade desses órgãos. A vantagem é o custo mais baixo, porém o grande inconveniente é o risco de hipercalcemia e intoxicação, que pode ser grave e prolongada. Tal fato ocorre porque o calciferol tem uma meia-vida mais longa. O paciente deve ser informado dos sintomas de intoxicação por vitamina D que incluem poliúria, polidipsia, constipação intestinal, anorexia, náuseas e vômitos.

Nos pacientes com hipoparatireoidismo por mutação ativadora no *CASR* ou no *GNA11*, o tratamento tem por objetivo controlar as manifestações da hipocalcemia sem necessariamente corrigi-la, pois sua correção incorre em hipercalciúria. A droga de escolha são os tiazídicos; a vitamina D deve ser evitada, pois costuma agravar a hipercalciúria[1-3].

O tratamento do paciente com PHP pode ser monitorizado com a dosagem do PTH sérico, que deve atingir níveis dentro da faixa de normalidade[18].

Com o intuito de avaliar a eficácia do tratamento e prevenir suas complicações, o controle laboratorial inicialmente é mensal. Após a compensação da dose, o controle deve ser feito em intervalos de 3 a 6 meses.

Tratamento da hipercalciúria

A falta de ação renal do PTH, que ocorre nos pacientes com hipoparatireoidismo, impede seu efeito de reabsorção de cálcio no túbulo distal. Por isso, um dos efeitos indesejados do tratamento da hipocalcemia é a hipercalciúria. No entanto, a hipercalciúria pode ser agravada por outros fatores como, por exemplo, o consumo abusivo de sódio (natriurese acima de 150 mEq/d está associada a aumento da calciúria) e o diabete melito descompensado. A hipercalciúria também pode ser um dos primeiros sinais de intoxicação por vitamina D e/ou administração excessiva de cálcio. Pacientes com PHP não costumam cursar com hipercalciúria porque a resistência renal ao PTH é restrita ao túbulo proximal sem interferência na reabsorção de cálcio no túbulo distal mediada por PTH[18].

Caso a hipercalciúria persista, após correção desses fatores, recomenda-se a introdução de um diurético tiazídico (hidroclorotiazida ou clortalidona) na dose de 12,5 a 100 mg/d. Após introdução do diurético tiazídico, deve-se monitorizar as dosagens séricas de sódio e potássio pelo risco de hiponatremia e hipocalemia, esta última de mais fácil manejo com a reposição oral de potássio[1,2].

Pelo fato da hipercalciúria crônica predispor ao surgimento de nefrolitíase e nefrocalcinose, preconiza-se a realização de ultrassonografia de rins e vias urinárias a cada dois anos ou anualmente quando houver história de calculose ou hipercalciúria de difícil controle.

Tratamento da hiperfosfatemia

O tratamento do hipoparatireoidismo visa manter o fosfato sérico abaixo de 6 mg/dL ou o produto cálcio-fósforo abaixo de 55 mg^2/dL^2 a fim de evitar calcificações patológicas[1-3].

A medida inicial consiste na redução do consumo de alimentos ricos em fosfato, como laticínios, carnes, ovos e refrigerantes à base de cola. No caso dos laticínios, como também são fontes de cálcio, sua restrição implica aumento das necessidades de suplementos à base de cálcio. Caso haja persistência da hiperfosfatemia, são utilizados medicamentos que produzam quelação do fosfato no intestino, diminuindo sua absorção. Nessa classe de drogas incluem-se o hidróxido de alumínio, que apresenta baixo custo, e resinas como o sevelamer, que é preferencialmente indicado para doentes renais crônicos em função do seu alto custo[1,2].

Tratamento da hipomagnesemia

Na vigência de hipocalcemia, sempre deve ser dosada a concentração sérica de magnésio. A hipomagnesemia aguda deve ser corrigida por via endovenosa com so-

luções como o sulfato de magnésio, cujas apresentações podem ser a 10, 20 ou 50%. Cada ampola de sulfato de magnésio a 10% fornece 8,1 mEq de magnésio e a dose máxima diária de magnésio recomendada é de 48 mEq. Alternativamente, a administração do sulfato de magnésio pode ser intramuscular. A reposição de magnésio para perdedores crônicos (p.e., presença de ileostomia de alto débito) pode ser feita com o pidolato ou com o cloreto de magnésio (disponíveis comercialmente) ou com manipulações à base de carbonato ou óxido de magnésio para uso oral. Um efeito indesejado frequente é a ocorrência de diarreia[2,3].

O uso do PTH recombinante humano

O hipoparatireoidismo é uma das poucas endocrinopatias em que a reposição do hormônio faltante ainda não é prontamente disponível. Mesmo que o PTH fosse disponível, não se prestaria ao tratamento dos casos de PHP por se tratar de um problema de resistência hormonal e não de falta de produção hormonal.

O PTH 1-34 recombinante humano (teriparatida) foi desenvolvido com base nas suas propriedades anabólicas para o tratamento da osteoporose. Ele possui os primeiros 34 aminoácidos da molécula de PTH humana, que é composta por 84 aminoácidos. Trata-se de uma molécula lábil, motivo pelo qual o seu uso oral não é possível. Embora o uso para o tratamento do hipoparatireoidismo ainda não tenha sido aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) nos EUA e pela ANVISA no Brasil, por falta de estudos a longo prazo em humanos e pelo risco potencial de osteossarcoma, a dose preconizada é de 20 μg em duas aplicações injetáveis ao dia. Em função do alto custo e baixa comodidade para aplicação, seu uso deve ser considerado nos casos de hipercalciúria e hiperfosfatemia intratáveis[2,3].

O PTH 1-84 recombinante humano (natpara) também tem sido empregado com a mesma finalidade do PTH 1-34. Apresenta resultados similares ao PTH 1-34, os mesmos inconvenientes e tem como vantagem uma única aplicação diária (dose inicial de 50 μg/d podendo ajustada de 25 até 100 μg/d). A medicação foi aprovada em janeiro de 2015 pelo FDA com o alerta para o risco de desenvolvimento de osteossarcoma e recomendada apenas para os pacientes com hipocalcemia refratária ao tratamento com cálcio e vitamina D[3].

O emprego do PTH recombinante humano (PTHrh) implica redução nas doses de cálcio e vitamina D e apresenta impacto positivo na remodelação óssea, particularmente no osso trabecular. Estudos futuros devem avaliar seu impacto da redução de risco de fratura em pacientes com hipoparatireoidismo[2,3].

Considerações finais

- O hipoparatireoidismo caracteriza-se por deficiência ou resistência à ação do PTH, resultando em hipocalcemia e hiperfosfatemia.
- A causa mais comum de hipoparatireoidismo é o pós-operatório de cirurgias cervicais extensas, especialmente na tireoidectomia total com esvaziamento ganglionar.
- O hipoparatireoidismo genético por prejuízo no desenvolvimento das paratireoides manifesta-se em crianças, podendo ser isolado ou no contexto das síndromes genéticas; é raro e engloba diferentes etiologias.
- No pseudo-hipoparatireoidismo, a produção de PTH processa-se normalmente; no entanto, existe uma resistência à sua ação. O PHP1a resulta de mutações inativadoras na região codificadora da $G_s\alpha$ comprometendo o alelo materno, enquanto o PHP1b decorre de defeitos no padrão de metilação da região regulatória do *GNAS* implicando redução da expressão da $G_s\alpha$. Ambos os tipos podem manifestar os estigmas da osteodistrofia hereditária de Albright, bem como a resistência ao TSH.
- Os sinais e sintomas do hipoparatireoidismo são basicamente decorrentes da hipocalcemia. Quando sua instalação é aguda, predominam os sintomas relacionados à neuroexcitabilidade (parestesias, cãibras e tetania); por sua vez, alterações em pele, dentes, catarata e calcificações no sistema nervoso central indicam instalação crônica.
- O tratamento do hipoparatireoidismo consiste na normalização da calcemia e fosfatemia evitando-se a hipercalciúria.

Referências bibliográficas

1. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008;359(4):391-403.
2. Bilezikian JP, Khan A, Potts Jr JT, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res. 2011;26(10):2317-37.
3. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015;173(2):G1-G20.
4. Basheeth N, O'Cathain E, O'Leary G, Sheahan P. Hypocalcemia after total laryngectomy: incidence and risk factors. Laryngoscope. 2014;124(5):1128-33.
5. Peterson P, Peltonen L. Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS1) and AIRE gene: new views on molecular basis of autoimmunity. J Autoimmun. 2005;25 Suppl:49-55.
6. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, Bai M, Coulthard MG, Davies M, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. N Engl J Med. 1996;335(15):1115-22.
7. Betterle C, Garelli S, Presotto F. Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):417-22.
8. Goswami R, Brown EM, Kochupillai N, Gupta N, Rani R, Kifor O, et al. Prevalence of calcium sensing receptor autoantibodies in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2004;150(1):9-18.
9. Arnold A, Horst SA, Gardella TJ, Baba H, Levine MA, Kronenberg HM. Mutation of the signal peptide-encoding region of the preproparathyroid hormone gene in familial isolated hypoparathyroidism. J Clin Invest. 1990;86(4):1084-7.
10. Parkinson DB, Thakker RV. A donor splice site mutation in the parathyroid hormone gene is associated with autosomal recessive hypoparathyroidism. Nat Genet. 1992;1(2):149-52.
11. Ding C, Buckingham B, Levine MA. Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB. J Clin Invest. 2001;108(8):1215-20.
12. Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, Levy E, Jefferson A, Volpi E, et al. An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism. J Clin Invest. 2005;115(10):2822-31.
13. Gao S, Li X, Amendt BA. Understanding the role of Tbx1 as a candidate gene for 22q11.2 deletion syndrome. Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13(6):613-21.
14. Nesbit MA, Bowl MR, Harding B, Ali A, Ayala A, Crowe C, et al. Characterization of GATA3 mutations in the hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome. J Biol Chem. 2004;279(21):22624-34.
15. Unger S, Górna MW, Le Béchec A, Do Vale-Pereira S, Bedeschi MF, Geiberger S, et al. FAM111A mutations result in hypoparathyroidism and impaired skeletal development. Am J Hum Genet. 2013;92(6): 990-5.

16. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Head RA, Cranston T, et al. Mutations affecting G-protein subunit alpha11 in hypercalcemia and hypocalcemia. N Engl J Med. 2013;368(26):2476-86.
17. Kifor O, McElduff A, LeBoff MS, Moore FD Jr, Butters R, Gao P, et al. Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2):548-56.
18. Mantovani G. Clinical review: pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):3020-30.
19. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19(6): 443-51.
20. Bastepe M. Genetics and epigenetics of parathyroid hormone resistance. Endocr Dev. 2013;24:11-24.
21. Lemos MC, Thakker RV. GNAS mutations in pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders. Hum Mutat. 2015;36(1):11-9.
22. Liu J, Litman D, Rosenberg MJ, Yu S, Biesecker LG, Weinstein LS. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type IB. J Clin Invest. 2000;106(9): 1167-74.
23. Bastepe M, Fröhlich LF, Hendy GN, Indridason OS, Josse RG, Koshiyama H, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. J Clin Invest. 2003;112(8):1255-63.
24. Bastepe M, Lane AH, Juppner H. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 20q – and the resulting changes in GNAS1 methylation – as a plausible cause of pseudohypoparathyroidism. Am J Hum Genet. 2001;68(5):1283-9.
25. Richard N, Abeguilé G, Coudray N, Mittre H, Gruchy N, Andrieux J, et al. A new deletion ablating NESP55 causes loss of maternal imprint of A/B GNAS and autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):E863-7.
26. Murray TM, Rao LG, Wong MM, Waddell JP, McBroom R, Tam CS, et al. Pseudohypoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica: direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone. J Bone Miner Res. 1993;8(1):83-91.
27. Ish-Shalom S, Rao LG, Levine MA, Fraser D, Kooh SW, Josse RG, et al. Normal parathyroid hormone responsiveness of bone-derived cells from a patient with pseudohypoparathyroidism. J Bone Miner Res. 1996;11(1):8-14.
28. Michienzi S, Cherman N, Holmbeck K, Funari A, Collins MT, Bianco P, et al. GNAS transcripts in skeletal progenitors: evidence for random asymmetric allelic expression of Gs alpha. Hum Mol Genet. 2007;16(16):1921-30.
29. Al-Salameh A, Despert F, Kottler ML, Linglart A, Carel JC, Lecomte P. Resistance to epinephrine and hypersensitivity (hyperresponsiveness) to CB1 antagonists in a patient with pseudohypoparathyroidism type Ic. Eur J Endocrinol. 2010;162(4):819-24.
30. Wu WI, Schwindinger WF, Aparicio LF, Levine MA. Selective resistance to parathyroid hormone caused by a novel uncoupling mutation in the carboxyl terminus of G alpha(s). A cause of pseudohypoparathyroidism type Ib. J Biol Chem. 2001;276(1):165-71.
31. Mantovani G1, de Sanctis L, Barbieri AM, Elli FM, Bollati V, Vaira V, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2):651-8.
32. Mantovani G, Elli FM, Spada A. GNAS epigenetic defects and pseudohypoparathyroidism: time for a new classification? Horm Metab Res. 2012;44(10):716-23.
33. Yamamoto M, Akatsu T, Nagase T, Ogata E. Comparison of hypocalcemic hypercalciuria between patients with idiopathic hypoparathyroidism and those with gain-of-function mutations in the calcium-sensing receptor: is it possible to differentiate the two disorders? J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(12):4583-91.

Defeitos da Mineralização Óssea: Raquitismo e Osteomalacia

5

Regina Matsunaga Martin
Pedro Henrique Silveira Corrêa

SUMÁRIO

Introdução e definições

A mineralização óssea consiste na deposição de cristais de hidroxiapatita na matriz orgânica, sendo responsável pela função metabólica e biomecânica dos ossos. As doenças osteometabólicas nas quais há mineralização deficiente são o raquitismo e a osteomalacia. Esta última caracteriza-se pela diminuição da mineralização dos ossos cortical e trabecular, com acúmulo de tecido osteoide não mineralizado, enquanto o raquitismo é a mineralização deficiente da matriz cartilaginosa na placa de crescimento. A criança pode apresentar raquitismo e osteomalacia, e o adulto, somente osteomalacia[1,2].

Dados epidemiológicos

O diagnóstico de osteomalacia é realizado pelo estudo histomorfométrico da biópsia óssea de crista ilíaca, o que dificulta a avaliação da incidência dessa doença. No entanto, o raquitismo e a osteomalacia devem ser doenças prevalentes na população por estarem associadas a situações de ocorrência comum: dieta com baixa ingestão de cálcio, deficiência de vitamina D, uso de anticonvulsivantes, síndromes de má absorção e doença renal.

Etiologia e fisiopatologia

O raquitismo e a osteomalacia são causados por doenças que interferem no processo de mineralização do colágeno nas cartilagens de crescimento e na matriz osteoide recém-formada. Didaticamente podem ser classificados em formas calciopênicas, formas hipofosfatêmicas e formas por inibição do processo de mineralização (Quadro 1).

A forma calciopênica inclui doenças que afetam a disponibilidade de cálcio e/ou vitamina D. Os doentes apresentam concentração sérica de cálcio no limite inferior da normalidade ou diminuída, hiperparatireoidismo secundário e remodelação óssea aumentada. As causas mais comuns são as adquiridas, particularmente por deficiência nutricional de vitamina D e/ou cálcio, secundárias à má absorção intestinal ou à doença renal crônica, e mais raramente são decorrentes de anormalidades genéticas no metabolismo da vitamina D. As causas hipofosfatêmicas são originadas de perda renal de fosfato e abrangem diversos defeitos genéticos. Em contraste com os distúrbios calciopênicos, nas formas hipofosfatêmicas, as concentrações séricas de paratormônio (PTH) e remodelação óssea geralmente estão normais. Por fim, o grupo por inibição direta do processo de mineralização reúne doenças nas quais a disponibilidade de cálcio e fósforo é normal.

Formas calciopênicas

A formação de vitamina D depende majoritariamente da exposição solar, mas essa substância também pode ser obtida por meio da dieta (ver capítulo "Metabolismo ósseo e mineral"). Por meio da exposição da pele aos raios ultravioleta (UV) do sol, o 7-di-hidrocolesterol da pele é convertido em vitamina D. As principais fontes alimentares dessa vitamina são os peixes gordurosos de águas profundas, como o bacalhau e o salmão, além de cogumelos. Tanto a vitamina D formada pela exposição solar como a obtida pela alimentação sofrem uma hidroxilação hepática originando a 25-hidroxivitamina D (25OHD), que revela os estoques de vitamina D de cada indivíduo. No entanto, é após a hidroxilação renal que se forma a vitamina D ativa ou 1,25-di-hidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$], tam-

Quadro 1. Classificação etiológica dos defeitos de mineralização óssea

Formas calciopênicas
- Causas adquiridas
  - Deficiência de cálcio e/ou vitamina D: nutricional e/ou por falta de exposição solar
  - Má absorção intestinal, doenças hepáticas e renais
  - Uso de anticonvulsivantes
- Causas genéticas: VDDR1A, VDDR1B, VDDR2A e VDDR2B

Formas hipofosfatêmicas
- Mediadas por FGF23
  - Causas genéticas: XLHR, ADHR, ARHR1 e ARHR2
  - Causa adquirida: tumores indutores de osteomalacia
- Não mediadas por FGF23
  - Síndrome de Fanconi
    - Causas genéticas: cistinose, síndrome de Dent e síndrome de Lowe
    - Causas adquiridas: uso de medicamentos (ifosfamida, imatinibe e antirretrovirais como tenofovir, adefovir e cidofovir)
  - Comprometimento seletivo de transportadores renais de sódio e fosfato: NaPi-IIa e NaPi-IIc (HHRH)

Formas por inibição da mineralização óssea: hipofosfatasia mediada por drogas (etidronato, alumínio e flúor) e fibrogênese imperfeita

bém conhecida por calcitriol. A função primordial do calcitriol é aumentar a absorção intestinal de cálcio e fósforo, garantindo substrato para a mineralização óssea. Em níveis elevados, ele aumenta a reabsorção óssea e inibe a secreção de PTH.

Durante séculos, a principal causa reconhecida de raquitismo e osteomalacia foi a deficiência de vitamina D por falta de exposição ao sol ou por privação nutricional. No Brasil, a exposição ao sol em geral é suficiente. Entretanto, quando o indivíduo não é exposto à luz solar e a alimentação é deficiente, manifesta-se o raquitismo/osteomalacia. Consumo inadequado de cálcio agrava essa situação e, isoladamente, também pode comprometer a mineralização quando a sua restrição é acentuada[2].

Alguns fatores devem ser lembrados por interferirem na formação de vitamina D relacionada à exposição solar. Vestimentas como as burcas utilizadas por muçulmanas, emprego de fotoprotetor solar, barreiras físicas como vidros e alto índice de poluição ambiental impedem a ação dos raios UV sobre a pele, reduzindo significativamente a formação de vitamina D. A melanina da pele atua como um bloqueador natural dos raios UV fazendo com que pessoas de pele negra sejam mais suscetíveis à hipovitaminose D. Por motivos similares, nas altas latitudes e durante o inverno há uma redução significativa da formação de vitamina D. Finalmente, outro grupo de risco são os obesos, porque a vitamina D é lipossolúvel e parte de sua formação acaba sequestrada no tecido adiposo em detrimento dos seus níveis circulantes[3].

As síndromes de má absorção intestinal, especialmente as que comprometem o intestino delgado, representam causa potencial importante de raquitismo/osteomalacia ao reduzirem a absorção de cálcio e vitamina D. Entre elas, merecem destaque as cirurgias bariátricas disabsortivas, a doença celíaca, as doenças inflamatórias intestinais e o intestino curto[1].

Embora a hidroxilação da vitamina D dependa de sua passagem pelo fígado, a redução da formação de 25OHD só surge em doenças hepáticas terminais por conta da abundante produção de 25-hidroxilase por este órgão. Por outro lado, o uso de anticonvulsivantes como a fenitoína aumenta a metabolização hepática da vitamina D, formando metabólitos inativos, o que torna seus usuários fortes candidatos à hipovitaminose D[1].

Na doença renal crônica ocorre redução da 1-alfa-hidroxilase resultando na diminuição da produção de $1{,}25(OH)_2D$. Como consequência, a absorção intestinal de cálcio fica prejudicada e instala-se o hiperparatireoidismo secundário. Essa condição é bastante complexa, principalmente em seus estágios terminais, quando surgem outras anormalidades metabólicas (p. ex., acidose metabólica) de modo que a doença óssea do paciente renal crônico representa um capítulo à parte[4].

Nos indivíduos idosos, o metabolismo da vitamina D encontra-se deficiente em consequência da síntese cutânea diminuída, de menor exposição solar e da menor ingestão de vitamina D. Essas alterações, associadas à redução da hidroxilação renal e à diminuição da concentração dos receptores intestinais, podem levar ao quadro de deficiência de vitamina D e, consequente, osteomalacia.

Por fim, o metabolismo da vitamina D pode estar comprometido por alterações genéticas hereditárias. O raquitismo dependente de vitamina D tipo 1 (VDDR1) decorre de defeitos no gene *CYP27B1*, que codifica a 1-alfa-hidroxilase. Portanto, apesar de a formação e absorção da vitamina D serem normais, a formação de calcitriol é reduzida[5]. No tipo 2 (VDDR2), a produção de calcitriol não é afetada, mas seus efeitos metabólicos são limitados pela formação de receptores de vitamina D defeituosos, resultado de mutações no gene *VDR*[6]. Adicionalmente, foram descritos defeitos no gene *CYP2R1* que codifica a 25-hidroxilase, com consequente redução da produção de calcitriol[7], o que passou a ser classificado como VDDR1B para diferenciar do VDDR1A, como passaram a ser classificados os defeitos no *CYP27B1*. Por fim, foi descrita outra forma de resistência à ação do calcitriol causada pela hiperexpressão de ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas (hnRNP) que competem com os VDR íntegros pela ligação com os elementos de resposta à vitamina D[8]. Essa forma passou a ser denominada VDDR2B, ao passo que os defeitos no VDR são denominados VDDR2A.

Formas hipofosfatêmicas

O termo raquitismo resistente à vitamina D (VDRR) foi originalmente utilizado para designar as formas hipofosfatêmicas de raquitismo/osteomalacia. Isso porque os pacientes não respondiam ao tratamento usual com vitamina D. Hoje se sabe que boa parte dos casos decorrem da perda renal de fosfato e que, na verdade, o termo "resistente à vitamina D" deve ser empregado para os casos de VDDR.

Didaticamente é possível dividir esse grupo em causas mediadas pelo fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) e não mediadas pelo FGF23. O FGF23 é um hormônio produzido fisiologicamente por osteoblastos e osteócitos, cuja função primordial é regular a fosfatemia. Seus principais estímulos são as elevações dos níveis de fósforo e de calcitriol capazes de produzir aumento dos seus níveis, determinando aumento da fosfatúria a fim de normalizar a fosfatemia. É também um inibidor da produção de calcitriol ao reduzir a atividade da 1-alfa-hidroxilase, diminuindo a conversão da 25OHD em $1,25(OH)_2D$ (ver capítulo "Metabolismo ósseo e mineral").

Entre as etiologias de raquitismo/osteomalacia hipofosfatêmicos mediados por FGF23, a causa mais frequente é a forma dominante ligada ao X (XLHR). Destacam-se ainda as formas autossômicas dominante (ADHR) e recessiva (ARHR) como causas hereditárias e a osteomalacia oncogênica como causa adquirida. Sobre as etiologias não mediadas por FGF23, há a síndrome de Fanconi e o comprometimento seletivo de transportadores renais de sódio e fosfato.

Com base em estudos de ligação envolvendo várias famílias com XLHR, mapeou-se a região Xp22.1-2 onde posteriormente foi identificado o gene *PHEX* (*phosphate regulating endopeptidase on the X chromosome*). A confirmação de que mutações nesse gene constituem a base molecular dessa entidade permitiu uma melhor compreensão da fisiopatologia dessa doença[9]. O gene defeituoso produz uma proteína pouco ativa ou inativa, determinando a elevação dos níveis de FGF23[10].

O quadro clínico inicia-se na infância e a fraqueza muscular, sintoma esperado nas hipofosfatemias, está habitualmente ausente, diferenciando-o dos demais tipos de raquitismo. O motivo para a ausência de fraqueza muscular ainda é incerto e, por ser um sintoma subjetivo, pode ser um fator de confusão na classificação dos raquitismos hipofosfatêmicos[10].

Diferente da forma ligada ao X, a fraqueza muscular é um sintoma comumente relatado no ADHR. Uma peculiaridade dessa forma é a possibilidade de início das manifestações clínicas na infância ou na fase adulta. Em 1997, Econs *et al.*[11] descreveram uma família com 23 membros portadores de ADHR distribuídos em sete gerações. Surpreendentemente, eles identificaram dois grupos de pacientes. O primeiro com início dos sintomas na infância e o segundo com apresentação mais tardia, durante a adolescência e a fase adulta. Para os casos esporádicos de início tardio, o principal diagnóstico diferencial deve ser feito com pacientes portadores de osteomalacia hipofosfatêmica oncogênica.

Nos pacientes com ADHR, a causa molecular envolve mutações *missense*, particularmente nos códons 176 e 179 do *FGF23*: p.R176Q, p.R176W, p.R179Q e p.R179W[12,13]. Originalmente esses códons são bastante conservados e dão origem a duas argininas (RXXR *motif*) fundamentais para que a enzima responsável pela proteólise do FGF23 reconheça essa proteína. Apesar da manutenção da sua bioatividade, o FGF23 mutante torna-se menos sensível à clivagem proteica que o FGF23 selvagem[14]. Além disso, a mutação não interfere na mensuração do FGF23 pelos ensaios disponíveis[15].

Os primeiros relatos de ARHR por mutação inativadora no gene *DMP1* (*dentin matrix protein 1*) datam de 2006[16,17]. Uma particularidade dessa forma, segundo a descrição de dois irmãos finlandeses relatada por Makitie *et al.*[18] em 2010, é o agravamento da doença na vida adulta caracterizada por: hiperostose craniana, artrite generalizada, entesopatias e calcificações dos ligamentos espinhais. Em outra publicação, também foram relatadas falanges distais displásicas, anormalidades faciais e dentárias, além de surdez neurossensorial manifestada tardiamente[19].

Mutações inativadoras do gene *ENPP1* (*ecto-nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1*), localizado no cromossomo 6q22-q23, são relatadas como causa da calcificação arterial generalizada da infância. O *ENPP1* codifica uma proteína envolvida na regulação do pirofosfato inorgânico, inibidor fisiológico da calcificação[20]. Nos últimos anos, algumas mutações inativadoras no *ENPP1* têm sido descritas como causas de ARHR. Os pacientes com essa forma de ARHR podem apresentar deformidades ósseas, arteriosclerose e surdez progressiva associada[21-23]. A fim de se discriminar essas duas causas de ARHR, as mutações no *DMP1* têm sido classificadas como ARHR1 e as mutações no *ENPP1* como ARHR2.

Os genes *PHEX*, *DMP1* e *ENPP1* regulam negativamente a produção de FGF23. Por isso, mutações inativadoras neles cursam com aumento de FGF23.

O tumor indutor de osteomalacia (TIO) é uma síndrome paraneoplásica rara, também conhecida como osteomalacia hipofosfatêmica oncogênica. A patogênese do TIO está relacionada à presença de um tumor produtor de fosfatonina, cuja cura depende de sua ressecção completa[24,25]. A dosagem sérica do FGF23 encontra-se frequentemente aumentada e normaliza com a retirada do tumor, sendo considerada a fosfatonina mais importante na sua patogênese. Outras fosfatoninas como o MEPE e o DMP1 já foram identificadas nesses tumores, contribuindo para o prejuízo da mineralização óssea. Embora mais comumente descrito em adultos, pode se desenvolver em qualquer faixa etária e apresenta prevalência similar em ambos os sexos[24,25].

A maioria dos tumores é benigna e de origem mesenquimal. São identificados do ponto de vista histológico como "tumores mesenquimais fosfatúricos, variante tecido conjuntivo misto"[26] podendo estar localizados em qualquer segmento corpóreo (cerca de 50% no segmento axial e 50% no segmento apendicular). Mais raramente decorrem de tumores epiteliais malignos em fase terminal (próstata, cólon, ovário e rim)[24,25].

A síndrome de Fanconi engloba causas genéticas e adquiridas de raquitismo/osteomalacia hipofosfatêmicos não mediados por FGF23. Ela se caracteriza por lesão do túbulo proximal renal comprometendo a reabsorção de aminoácidos, glicose, bicarbonato, fosfato e sódio entre outros solutos. Entre as causas genéticas destacam-se a cistinose, a síndrome de Dent e a síndrome de Lowe. Quan-

to às causas adquiridas, devem ser lembrados medicamentos como a ifosfamida (antineoplásico), o imatinibe (inibidor de tirosinacinase) e antirretrovirais como o tenofovir, adefovir e cidofovir. Após a suspensão dos medicamentos, costuma haver recuperação substancial da função do túbulo proximal, mas isso pode demorar meses e a lesão crônica pode persistir em alguns casos[27].

Em relação aos transportadores de sódio e fosfato, mutações no gene *SLC34A3* que codifica os cotransportadores NaPi-IIc têm sido relatadas como causa hereditária de raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria (HHRH) e herança autossômica recessiva[28,29]. Nesses casos, a perda renal de fosfato não é mediada por FGF23 e, por isso, há um consequente aumento dos níveis de calcitriol na tentativa de correção da fosfatemia. No entanto, há aumento da absorção intestinal de cálcio e aumento da reabsorção óssea, piorando o defeito de mineralização. Para que não ocorra hipercalcemia, o organismo aumenta a excreção renal de cálcio que é agravada pelo aumento da natriurese determinada pela mutação. A hipercalciúria resultante explica o risco aumentado de nefrolitíase. Mutações em heterozigose no gene *SLC34A1* que codifica os cotransportadores NaPi-IIa determinam hipofosfatemia associada a nefrolitíase e/ou osteoporose[30]. Entretanto, recentemente foi reconhecida a apresentação em homozigose desse gene determinando fenótipo variável que inclui desde o raquitismo hipofosfatêmico tipo Fanconi associado à nefrocalcinose até a hipercalcemia neonatal idiopática[31-33].

Formas por inibição da mineralização óssea

Esse grupo reúne causas muito raras como a hipofosfatasia causada por mutações inativadoras no gene *TNSALP* que codifica a enzima fosfatase alcalina não específica tecidual. Na hipofosfatasia, o pirofosfato inorgânico, um inibidor da mineralização e substrato para a fosfatase alcalina, acumula-se extracelularmente produzindo um fenótipo de amplo espectro que inclui o raquitismo/osteomalacia, a craniossinostose, artropatias e alterações dentárias. Com base no quadro clínico e na ocasião do diagnóstico, a doença é classificada em formas perinatal, neonatal, infantil e adulta; também é reconhecida uma forma com apresentação exclusiva dentária sem manifestação óssea. As mutações geralmente são do tipo *missense* e podem comprometer um ou ambos os alelos, no último caso determinando as formas mais graves[34].

Outros agentes capazes de inibir a mineralização óssea e determinar osteomalacia são os bisfosfonatos como o etidronato, o alumínio e o flúor em altas concentrações[35].

A patogênese da fibrogênese imperfeita ainda não foi esclarecida. Trata-se de um defeito adquirido no qual a arquitetura óssea normal é substituída por uma estrutura defeituosa em que o colágeno perde sua birrefringência característica. Compromete todo o esqueleto e os sintomas iniciam-se na vida adulta, com as alterações clínicas e radiológicas características da osteomalacia. Em relato de caso recente, a paraproteinemia foi sugerida como um possível fator etiológico, uma vez que foi detectada gamopatia monoclonal no paciente descrito e houve resposta clínica ao tratamento com plasmaférese[36].

Quadro clínico

As manifestações clínicas do raquitismo/osteomalacia na criança dependem da idade de aparecimento e podem afetar vários setores do organismo, determinando deformidades esqueléticas, suscetibilidade a fraturas, fraqueza muscular e distúrbios no crescimento[2].

Os lactentes costumam apresentar irritabilidade, insônia e sudorese no segmento cefálico, principalmente após as refeições. O desenvolvimento pôndero-estatural e neuropsicomotor costumam ser comprometido e associados à fraqueza muscular. Infecções respiratórias e intestinais podem ocorrer mais frequentemente. Os casos de anormalidades genéticas no metabolismo da vitamina D podem evoluir com hipocalcemia sintomática revelada por tetania e convulsões. Particularmente no VDDR2A, a falta de atividade do receptor de vitamina D nos queratinócitos resulta em alopecia, presente em dois terços dos pacientes, e é considerada um marcador de gravidade da doença[37].

As manifestações esqueléticas do raquitismo/osteomalacia na criança surgem fundamentalmente nas zonas de crescimento. No período neonatal, o crânio cresce mais rapidamente, determinando o craniotabes e o atraso no fechamento das fontanelas. Podem ser observadas as deformidades torácicas como o *pectus excavatum*, o *pectus carinatum* e o rosário raquítico. Por conta da hipertrofia da cartilagem de crescimento, as metáfises dos ossos longos aumentam de diâmetro determinando alargamentos dos punhos, joelhos e tornozelos. Nos membros inferiores, quando a criança começa a andar, são encontradas as alterações mais características: encurvamento dos fêmures, tíbias e fíbulas dando origem a joelhos varo, valgo e em vendaval (deformidade em varo em um membro e em valgo no outro membro); e deformidades no sentido anteroposterior à semelhança do dente de sabre[2] (Figura 1).

O defeito de mineralização da placa de crescimento associado às deformidades explica a redução da velocidade de crescimento e baixa estatura apresentada pelos pacientes. A fraqueza dos músculos proximais é uma manifestação clínica comum do raquitismo, mas curiosamente não está presente nos casos hipofosfatêmicos ligados ao X. A dentição pode estar comprometida com atraso na erupção dentária, maior tendência a cáries e abscessos[2].

A avaliação da história familiar é fundamental quando se suspeita de causas genéticas hereditárias, pois sua determinação etiológica, além de possibilitar o aconselhamento genético, permite tratamento direcionado e intervenção precoce.

Quando a osteomalacia se inicia no adulto, o quadro clínico pode ser insidioso e os principais sintomas são: dor óssea, fraqueza muscular e dificuldade para deambular[1,38].

A dor óssea é difusa, pode ser pesquisada especialmente na região do esterno e pré-tibial e costuma ser agravada pela atividade física. É mais pronunciada na região

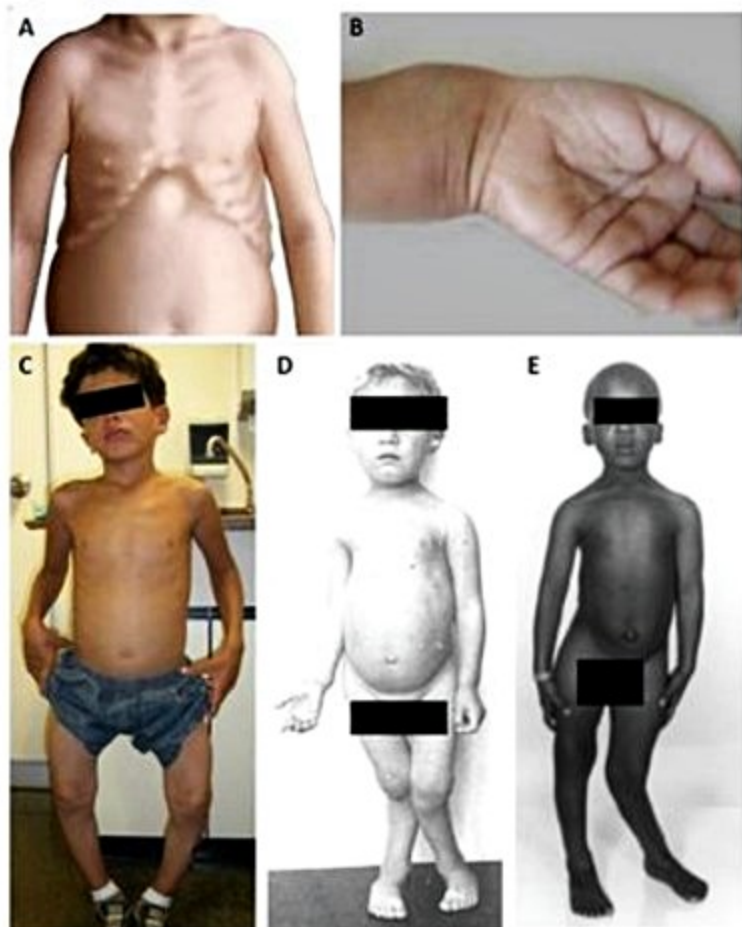



Figura 1. Deformidades esqueléticas encontradas em crianças com raquitismo e osteomalacia. (A) rosário raquítico. (B) alargamento de punho. (C) joelho varo. (D) joelho vago. E: joelhos em vendaval.

Figura 2. Imagens radiológicas de deformidades esqueléticas em pacientes com osteomalacia grave e diagnóstico tardio; (A-B) deformidades torácicas secundárias às múltiplas fraturas de costelas; (C) pseudofratura bilateral de colo de fêmur e fraturas/pseudofraturas (setas) em pelve; (D) imagem após tratamento cirúrgico por fraturas/pseudofraturas de fêmures; (E) consolidação viciosa após fratura bilateral de colo de fêmur; (F-G) deformidades em vértebras determinando perda estatural significativa e cifose; (F) colapso de vértebras torácicas; (G) aspecto típico de "vértebra de bacalhau".

lombar, nos quadris e nos membros inferiores, onde as pseudofraturas e fraturas são mais comuns e mais debilitantes. As fraturas costumam ser desproporcionais ao trauma ou surgem mesmo sem trauma. Quando as fraturas ocorrem nas vértebras, resultam em perda de estatura e podem determinar cifose/escoliose. Fraturas em costelas também são típicas e determinam deformidade da caixa torácica[1,38] (Figura 2).

O tônus muscular está diminuído e a fraqueza muscular é caracteristicamente proximal, interferindo no caminhar. Conforme a doença progride, os indivíduos passam a depender de muletas ou bengalas para se locomover e, em casos mais graves, necessitam de cadeiras de rodas e ficam restritos ao leito. A fraqueza muscular decorre da hipofosfatemia, podendo ser agravada pelos baixos níveis de calcitriol e níveis elevados de PTH[1,38].

Nas formas hipofosfatêmicas mediadas por FGF23, não raro, os adultos cursam com entesopatia (calcificação de tendões, ligamentos e cápsulas articulares), mais evidentes na coluna vertebral, quadris e pés[39] (Figura 3).

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico do raquitismo e da osteomalacia leva em consideração dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e histológicos e independe da etiologia. O raquitismo e a osteomalacia devem ser sempre pesquisados nos grupos de risco para deficiência de vitamina D, em pacientes com doenças intestinais disabsortivas e doentes renais crônicos. Entre os medicamentos, merecem destaque os usuários de anticonvulsivantes, ifosfamida, imatinibe e antirretrovirais como o tenofovir, adefovir e cidofovir. Os pacientes com fraqueza muscular, dor óssea não caracte-

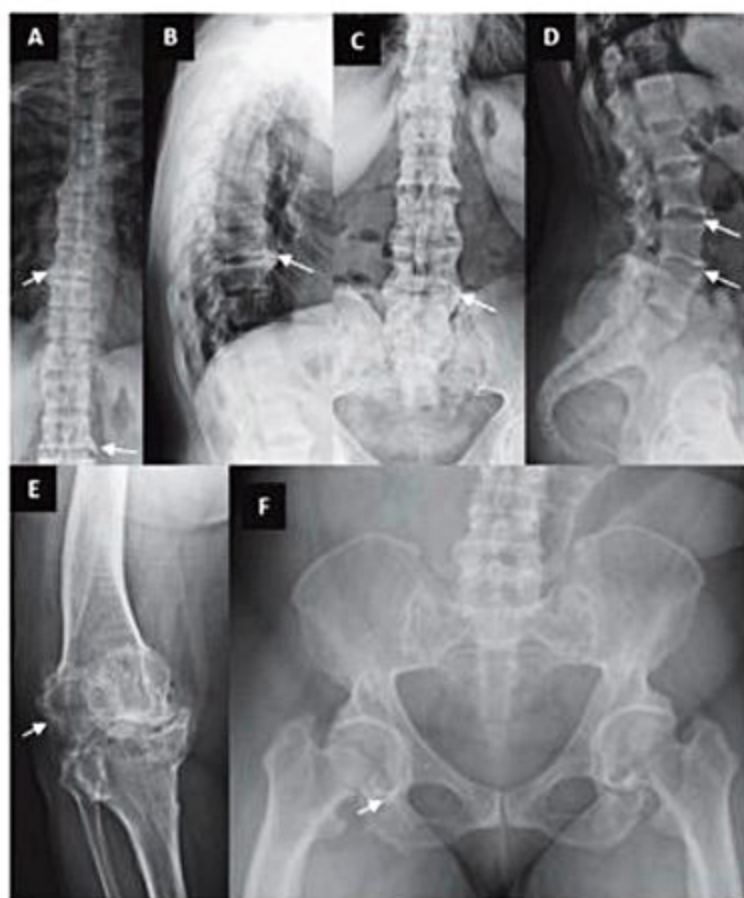



Figura 3. Imagens radiológicas de entesopatias em pacientes com osteomalacia hipofosfatêmica. (A-D) coluna toracolombar; (E) joelho; (F) pelve e quadris de pacientes com XLHR. As setas apontam para as calcificações mais evidentes.

rística e fraturas de fragilidade também devem ser avaliados, assim como as crianças com história de convulsões no período neonatal ou com déficit de crescimento e desenvolvimento.

Exames laboratoriais

Os achados laboratoriais mais comuns do raquitismo/osteomalacia são os níveis elevados de fosfatase alcalina e a hipofosfatemia[2,6,25,40,41].

Nesse contexto, dois lembretes são fundamentais. Primeiro, os valores de referência da fosfatase alcalina e da fosfatemia variam de acordo com a faixa etária, sendo mais elevados nas crianças. Segundo, a fosfatase alcalina comumente dosada é resultado da soma de suas isoenzimas e por isso denominada de fosfatase alcalina total. Suas frações principais são a hepática e a óssea; somente a fração óssea varia com o crescimento. Embora existam ensaios para a dosagem da fração óssea da fosfatase alcalina, muitos serviços utilizam a fosfatase alcalina total como marcador de formação óssea desde que sua fração hepática seja normal. Na prática, valores normais de enzimas hepáticas (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e de gamaglutamiltransferase) confirmam que aumentos da fosfatase alcalina são por conta de sua fração óssea.

A fosfatase alcalina geralmente guarda relação direta com a intensidade do raquitismo/osteomalacia e seus níveis normalizam com o tratamento. Assim, é considerada um importante parâmetro laboratorial para o acompanhamento destes pacientes[2,25].

Com exceção das formas por inibição da mineralização óssea nas quais a disponibilidade de cálcio e fósforo não estão alteradas, a hipofosfatemia é o denominador comum do raquitismo/osteomalacia porque, mesmo nas causas calciopênicas, existe a perda renal de fosfato em decorrência dos altos níveis de PTH[41]. A quantificação da hiperfosfatúria pode ser calculada pela fração de excreção de fósforo (FEP) ou pela taxa de reabsorção tubular de fosfato (TRP). A FEP é calculada pela fórmula: [(fosfatúria x creatinina sérica)/(creatinúria x fósforo sérico)] x 100%; sendo que as dosagens séricas e urinárias devem ser expressas na mesma unidade de medida. Por sua vez, a taxa de reabsorção tubular de fosfato (TRP) é calculada pela fórmula: 100% – FEP. São considerados valores normais de fosfatúria: TRP de 80 a 95% na vigência de normofosfatemia ou TRP superior a 95% na vigência de hipofosfatemia[42].

Nas formas calciopênicas, a calcemia geralmente encontra-se no limite inferior ou é normal à custa da elevação do PTH e a calciúria costuma ser baixa. Nas etiologias genéticas (VDDR1A e VDDR2A), não raro, ocorre hipocalcemia sintomática em lactentes. Nas formas hipofosfatêmicas, a calcemia, via de regra, é normal. Calciúria elevada pode ser encontrada nas formas não mediadas por FGF23[2,25].

As concentrações de PTH são tipicamente bastante elevadas nas formas calciopênicas e discretamente elevadas nas formas hipofosfatêmicas, particularmente nas mediadas por FGF23, em que há um déficit na produção de calcitriol[2,25].

As dosagens de 25OHD são caracteristicamente reduzidas nas formas calciopênicas adquiridas (25OHD inferior a 10 ng/mL), embora sua formação não esteja comprometida nas etiologias genéticas VDDR1A, VDDR2A e VDDR2B; apenas o VDDR1B cursa com níveis baixos de 25OHD. Nas formas hipofosfatêmicas, a formação da 25OHD não se encontra prejudicada[2,25].

As dosagens séricas da $1,25(OH)_2D$ são de particular interesse em algumas etiologias. Os valores de calcitriol estão reduzidos ou inapropriadamente normais nos casos de VDDR1A e nas formas hipofosfatêmicas mediadas por FGF23 e elevados, nos casos de VDDR2 e de HHRH[2,25].

Dosagens de FGF23 elevadas auxiliam na caracterização de algumas etiologias das formas hipofosfatêmicas. No TIO, em especial, a cateterização venosa seletiva com dosagem de FGF23 tem sido empregada para a localização tumoral quando os métodos de imagem falham[24].

As dosagens dos anticorpos *antitransglutaminase*, antiendomísio e antigliadina, são recomendadas para os pacientes com raquitismo/osteomalacia por deficiência de vitamina D sem causa aparente, pois a osteomalacia pode ser a primeira manifestação da doença celíaca. Por outro lado, a gasometria venosa é útil para o diagnóstico da acidose tubular renal na síndrome de Fanconi.

O diagnóstico de hipofosfatasia deve ser lembrado na presença de valores séricos normais de cálcio, fósforo e PTH com níveis reduzidos de fosfatase alcalina.

A Tabela 1 resume as principais alterações laboratoriais vistas nos defeitos de mineralização óssea.

Exames de imagem

As alterações do raquitismo são mais bem visualizadas nas placas de crescimento de ossos que estão crescendo rapidamente. Nos membros superiores, a porção distal da ulna e do rádio e, nos membros inferiores, a porção distal do fêmur e a porção proximal da tíbia são os locais que demonstram da melhor maneira os sinais precoces do prejuízo da mineralização, os quais podem ser documentados através da radiografia simples de punhos e joelhos, respectivamente (Figura 4).

As alterações radiológicas do raquitismo consistem no alargamento do diâmetro ósseo na altura da placa de crescimento, o que gera uma imagem "em taça" com a concavidade voltada para a articulação e irregularidade da interface epífise/metáfise conhecida como "franjeamento" ou imagem "em pente". Os centros de calcificação estão reduzidos em tamanho e densidade, e a cortical apresenta-se com margens mal definidas. É possível também encontrar o encurvamento diafisário e a presença de "fratura em galho verde"[2,43]. O diagnóstico diferencial radiológico de raquitismo deve ser feito com a condrodisplasia metafisária, na qual não há alterações bioquímicas.

As pseudofraturas, também conhecidas como zonas de Looser, são características da osteomalacia. Manifestam-se geralmente em ossos que suportam peso, são múl-

Tabela 1 . Achados laboratoriais nos defeitos de mineralização óssea

Etiologia	FA	Fosfatemia	Calcemia	PTH	25OHD	$1,25(OH)_2D$	Calciúria
Formas calciopênicas							
Causas adquiridas*	↑	↓ ou normal	Limite inferior ou normal	↑ a ↑↑↑	↓ a ↓↓↓	Variável	↓
VDDR1A	↑	↓	↓ a ↓↓↓	↑ a ↑↑↑	Normal	↓ a ↓↓↓	↓
VDDR1B	↑	↓	Raros relatos	Raros relatos	↓↓	ND	ND
VDDR2A	↑	↓	↓ a ↓↓↓	↑ a ↑↑↑	Normal	↑ a ↑↑↑	↓
VDDR2B	↑	↓	Apenas um relato	Apenas um relato	Normal	↑↑	ND
Formas hipofosfatêmicas							
Mediadas por FGF23	↑	↓ a ↓↓↓	Normal ou limite inferior	Normal ou limite superior	Normal	Normal ou ↓	↓
Síndrome de Fanconi	↑	↓ a ↓↓↓	Normal ou limite inferior	Normal ou limite superior	Normal	Variável	Normal ou ↑
HHRH	↑	↓ a ↓↓↓	Normal ou limite superior	Normal ou ↓	Normal	↑	↑

FA: fosfatase alcalina sérica; *não inclui a doença renal crônica; ND: não disponível.

Figura 4. Imagens radiológicas de crianças com raquitismo e osteomalacia. (A) Caso grave de raquitismo: deformidades em "taça" e "franjeamento" na interface epífise/metáfise nas extremidades distais de ulnas, rádios e metacarpos. (B) Caso menos intenso de raquitismo: ausência de deformidades nas extremidades distais dos metacarpos com mineralização dos núcleos epifisários adjacentes; presença de "franjeamento" e alargamento da interface epífise/metáfise nas extremidades distais de ulnas e rádios. (C) Alterações nas placas de crescimento ao redor dos joelhos varos.

tiplas e geralmente bilaterais e simétricas. Embora possam ocorrer em qualquer osso, são mais frequentes em fêmur (colo e região diafisária), púbis, ísquio, costelas e metatarsos. As fraturas são perpendiculares à cortical e os calos, pouco calcificados. Costumam aparecer em osteomalacia acentuada e de longa duração e podem ser detectadas tanto pela radiografia simples como pela cintilografia óssea[1,38] (Figura 2).

Nas vértebras, em casos avançados, a mineralização inadequada da matriz óssea determina uma deformidade característica conhecida como "vértebra de bacalhau" por seu formato achatado e biconvexo. Este aspecto também é encontrado nas fraturas vertebrais osteoporóticas (Figura 2).

Em geral, na osteomalacia há uma rarefação óssea generalizada, e o diagnóstico diferencial deve ser realizado com a osteoporose. A densitometria óssea não permite diferenciar osteoporose de osteomalacia.

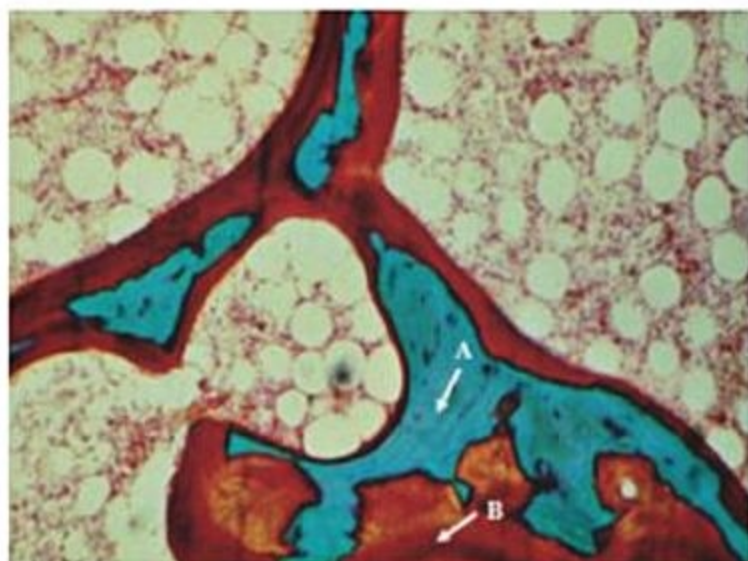
No caso de osteomalacia hipofosfatêmica oncogênica, a localização tumoral é imprescindível já que a ressecção completa da lesão implica a cura da osteomalacia. Após o reconhecimento de que boa parte dos tumores expressam receptores de somatostatina, em especial os tipos 2 e 5, a pesquisa inicial das lesões por meio da cintilografia com octreotida tem sido recomendada. No HCF-MUSP, a localização tumoral utilizando a cintilografia com MIBI (tumores altamente vascularizados) foi efetiva em seis casos e, por essa razão, o rastreamento dos TIO com MIBI é incentivado, especialmente em locais onde a cintilografia com octreotida não estiver disponível[44].

Histomorfometria óssea

A biópsia óssea de crista ilíaca marcada com tetraciclina e seu estudo histomorfométrico devem ser realizados nos casos em que não há certeza do diagnóstico, principalmente quando não há anormalidades laboratoriais como na fibrogênese imperfeita.

Os critérios utilizados para o diagnóstico foram definidos por Parfitt[4]: espessura do rebordo osteoide maior que 15 μm, volume osteoide superior a 10% do volume total e intervalo de tempo para a mineralização superior a cem dias (Figura 5). A histomorfometria dinâmica óssea pode evidenciar aumento da atividade reabsortiva, sugerindo hiperparatireoidismo secundário associado.

Tratamento

A prevenção do raquitismo e da osteomalacia é feita com exposição adequada à luz solar e com a ingestão de alimentos ricos em cálcio, fósforo e vitamina D. Para os pacientes cuja doença se instalou pela falta desses fatores,

■ **Figura 5.** Fotomicroscopia de biópsia óssea de paciente com osteomalacia com coloração pelo método de Goldner. A: osso calcificado. B: rebordo osteoide abundante.

a correção da dieta e a exposição diária à luz solar, em geral, são suficientes.

Na maioria dos casos, a resposta terapêutica é satisfatória e o resultado tanto melhor quanto mais precoce for instituído o tratamento. Sempre que possível, devem ser corrigidas as causas desencadeantes.

Na deficiência de vitamina D, utiliza-se o calciferol, que requer hidroxilação hepática e renal para a formação do calcitriol, ou utiliza-se o calcitriol sintético. O calciferol (1 mg = 40.000 UI) pode ser encontrado sob a forma de ergocalciferol (vitamina D_2) ou colecalciferol (vitamina D_3), sendo este último mais potente que o primeiro.

Diversos esquemas podem ser utilizados para a correção da vitamina D. As doses variam de acordo com a gravidade do raquitismo/osteomalacia e da integridade ou não do intestino delgado e vias biliares. Os intervalos de administração podem ser diários, semanais ou mensais. A principal via de administração é a oral e a intramuscular é reservada para os casos extremos de má absorção. No serviço de endocrinologia do HCFMUSP, o tratamento é iniciado com doses orais semanais de colecalciferol 25.000 a 50.000 UI por 5 a 8 semanas; doses maiores podem ser necessárias em casos de má absorção. Ao término do período, o caso é reavaliado clínica e laboratorialmente. A meta é manter os níveis de 25OHD acima de 30 ng/mL, embora este valor não seja consenso e muitos autores admitam valores acima de 20 ng/mL[3].

Em casos graves, associa-se o calcitriol porque seu início de ação é mais rápido. Como apresenta meia-vida curta (cerca de seis horas), pode ser fornecido de forma fracionada e representa uma alternativa atraente quando há necessidade de titulação da medicação, embora seu custo seja elevado. As doses podem variar de 0,25 a 1 μg/dia. Mesmo que a reposição exclusiva com calcitriol seja suficiente para tratar a osteomalacia, tem-se priorizado a correção dos níveis de 25OHD com o objetivo da obtenção dos seus efeitos não calcêmicos[3].

Independentemente do regime de tratamento, as concentrações sérica e urinária de cálcio devem ser monitoradas até que a calciúria se normalize e para a detecção precoce de intoxicação em casos de doses excessivas. Inicialmente, as medidas podem ser mensais e depois a cada 3 ou 6 meses. Os níveis de 25OHD demoram mais para se normalizar e devem ser solicitados cerca de três meses após o início da terapia.

Além da reposição da vitamina D, os pacientes devem manter um consumo de cálcio pela dieta de pelo menos 1000 mg/dia. A suplementação com sais de cálcio é usualmente utilizada nos casos de má absorção variando de 1 a 4 g/dia de cálcio elementar em doses fracionadas. A dose de suplementação de cálcio recomendada em crianças é de 30 a 75 mg/kg/dia de cálcio elementar fracionada em três tomadas[43,45].

O carbonato de cálcio é o sal de cálcio mais utilizado por ser o mais facilmente encontrado e o mais barato. Deve ser empregado com as refeições, pois sua solubilização depende da acidez gástrica. A absorção do lactato e do citrato de cálcio não depende da acidez gástrica, desse modo ambos podem ser usados independentemente da alimentação.

Para os pacientes com VDDR1A e VDDR1B, o tratamento de escolha é feito com o calcitriol associado ao cálcio por via oral. Casos floridos requerem dose inicial de 1 μg/dia até que haja melhora significativa da doença óssea seguida por dose de manutenção de 0,25 a 1 μg/dia[45].

Pacientes com VDDR2A, ao diagnóstico, necessitam de doses elevadas de calcitriol (6 a 10 μg/dia) associadas a doses elevadas de cálcio por via oral. Em casos muito graves, faz-se necessária a infusão endovenosa de cálcio por tempo prolongado. Curiosamente, em alguns casos, reduções das necessidades de calcitriol e cálcio são documentadas por ocasião da puberdade e até normalização da calcemia na vida adulta a despeito do tratamento[46].

O tratamento das formas hipofosfatêmicas mediadas por FGF23 requer a reposição de fosfato e calcitriol. Em crianças, o tratamento com fosfato é essencial para o crescimento e, associado ao calcitriol, permite a correção parcial das deformidades, redução do número de cirurgias e melhora da estatura final. Nos adultos, o tratamento melhora a fraqueza muscular, diminui as dores ósseas e a extensão da osteomalacia[10].

Um dos principais efeitos colaterais do tratamento com fosfato é o hiperparatireoidismo secundário, que pode evoluir com autonomia (hiperparatireoidismo terciário) agravando a doença óssea. A elevação dos níveis de PTH ocorre tanto por estímulo direto como indiretamente pelo aumento transitório da fosfatemia que, ao reduzir a calcemia, é forte estímulo para o seu aumento. Adicionalmente, o FGF23 aumentado inibe a produção de calcitriol que também contribui para o hiperparatireoidismo secundário se não for corrigido. Por outro lado, o aumento da absorção intestinal de cálcio promovido pelo tratamento com calcitriol pode resultar em hipercalciúria e hipercalcemia, aumentando o risco de nefrocalcinose e nefrolitíase[10]. Resta lembrar que tanto o uso

de fosfato como o de calcitriol estimulam a produção de FGF23, agravando a hiperfosfatúria, também considerada fator de risco para as calcificações renais.

Apesar da literatura médica registrar doses de fósforo elementar variando de 30 a 180 mg/kg/dia e calcitriol entre 10 e 80 ng/kg/dia, Carpenter *et al.*[10]recomendam doses de fósforo elementar de 20 a 40 mg/kg/dia e calcitriol de 20 a 30 ng/kg/dia. No serviço de endocrinologia do HCFMUSP, em crianças, são utilizadas doses de fósforo de 30 a 60 mg/kg/dia com resultados regulares e baixa taxa de complicações, especialmente nos casos com boa aderência e início precoce de tratamento.

Pela meia-vida curta e pelo risco da sua absorção ser comprometida na presença de alimentos, recomenda-se que o fosfato seja fracionado em quatro tomadas ao dia; pode ser ingerido sob a formação de solução (para as crianças) ou comprimidos com água (para os adultos). Além disso, o fosfato apresenta gosto ruim e, em altas doses, induz à diarreia. Todos esses fatores contribuem para que a adesão ao seu uso não seja boa.

Embora o calcitriol seja mais palatável, também deve ser fracionado em 2 a 3 vezes ao dia. No HCFMUSP, recomenda-se seu consumo com as refeições e com os suplementos à base de cálcio (quando necessários) para facilitar a aderência.

O tratamento é considerado satisfatório quando resulta no crescimento adequado das crianças, minimiza as deformidades esqueléticas, melhora a fraqueza muscular e dores ósseas quando presentes, não induz ao hiperparatireoidismo e evita o desenvolvimento e/ou agravamento de nefrocalcinose e nefrolitíase. Do ponto de vista laboratorial, a meta é a normalização da fosfatase alcalina. O fósforo sérico permanece diminuído porque o tratamento não corrige a perda renal de fosfato. Do ponto de vista radiológico, espera-se o desaparecimento dos sinais de raquitismo nas crianças e melhora da massa óssea nos adultos.

Nos casos em que a velocidade de crescimento continua diminuída, apesar do tratamento apropriado, o hormônio de crescimento (GH) pode ser associado. Em alguns episódios, o efeito antifosfatúrico do GH foi relatado como benéfico e, em outros casos, o uso de GH agravou a desproporção corporal inerente à doença de base[10].

Atuando de modo mais fisiológico e visando contornar os problemas anteriormente citados, foi desenvolvido o anticorpo humano anti-FGF23 (KRN23) que tem sido empregado no tratamento de adultos com XLHR[47,48]. A medicação mostrou-se segura e não foram relatados efeitos adversos significativos. Foram demonstradas melhora da TRP, da fosfatemia e dos níveis de $1,25(OH)_2D$ sem aumento da prevalência de nefrocalcinose e de hiperparatireoidismo terciário após um ano de tratamento[47,48]. Embora esse seja um caminho promissor no tratamento do raquitismo/osteomalacia induzido por FGF23, mais estudos são necessários, particularmente em crianças e por um período de tempo mais prolongado.

Na osteomalacia oncogênica é necessária a exérese completa do tumor. Nos casos em que não for possível a sua localização ou sua remoção for incompleta, deve-se utilizar o esquema terapêutico com fosfato e calcitriol.

As formas hipofosfatêmicas que cursam com hipercalciúria se beneficiam do tratamento com fosfato. O tratamento com calcitriol, no entanto, não é recomendado, pois essas formas cursam com aumento endógeno de sua produção, motivo pelo qual os pacientes evoluem com a hipercalciúria[10,49]. O controle da hipercalciúria pode ser obtido com a administração de tiazídicos.

Considerações finais

- O raquitismo caracteriza-se pelo defeito da mineralização na matriz cartilaginosa da placa de crescimento e, portanto, compromete apenas crianças. A osteomalacia resulta da diminuição da mineralização dos ossos cortical e trabecular podendo se manifestar em qualquer idade.
- Didaticamente, o raquitismo/osteomalacia é classificado de acordo com o déficit mineral predominante. As formas calciopênicas adquiridas são as mais comuns e decorrem da deficiência de vitamina D e/ou cálcio; a presença de hiperparatireoidismo secundário é característica desse grupo. As formas hipofosfatêmicas são causadas por perda renal de fosfato e sua etiologia mais frequente é a forma hereditária ligada ao X dominante (XLHR). As formas por inibição da mineralização óssea apresentam disponibilidade normal de cálcio e fósforo e são bastante raras.
- O diagnóstico do raquitismo baseia-se em quadro clínico, achados radiológicos e dados laboratoriais. O diagnóstico de certeza da osteomalacia baseia-se em achados histomorfométricos ósseos. Nos pacientes com história compatível com osteomalacia, os dados laboratoriais e radiológicos permitem o diagnóstico dispensando a biópsia óssea.
- O raquitismo e a osteomalacia devem ser sempre pesquisados nos grupos de risco para deficiência de vitamina D. Entre as causas medicamentosas, merecem destaque os usuários de anticonvulsivantes, ifosfamida, imatinibe e antirretrovirais como o tenofovir, adefovir e cidofovir. Pacientes com fraqueza muscular, dor óssea não característica e fraturas de fragilidade também devem ser avaliados, assim como crianças com déficit de crescimento e desenvolvimento.
- O tratamento do raquitismo e da osteomalacia consiste na correção de fatores desencadeantes e depende da etiologia.
- Nas formas calciopênicas, a reposição da vitamina D (colecalciferol e/ou calcitriol) é primordial, além da adequação da ingestão de cálcio. Cuidado especial deve ser tomado para se evitar a intoxicação por doses excessivas de vitamina D.
- Nas formas hipofosfatêmicas mediadas por FGF23, o tratamento de escolha envolve reposição de fosfato e calcitriol. Nas crianças, o fosfato é imprescindível para o crescimento, enquanto nos adultos, seu emprego deve ser reservado para os casos sintomáticos pelo risco de desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário e

até mesmo terciário. O uso do calcitriol é necessário para prevenir o hiperparatireoidismo secundário, mas pode aumentar a calcemia e a calciúria contribuindo para o surgimento de nefrocalcinose e nefrolitíase.

■ As formas hipofosfatêmicas que cursam com hipercalciúria se beneficiam do tratamento com fosfato e a hipercalciúria pode ser controlada com a administração de tiazídicos.

■ A fosfatase alcalina sérica elevada é um bom marcador de atividade do raquitismo/osteomalacia e uma das metas do tratamento é a sua normalização. Nas crianças, a melhora da velocidade de crescimento, a redução das deformidades ósseas e a normalização radiológica constituem parâmetros adicionais que atestam resposta terapêutica satisfatória. Nos adultos, são considerados a melhora clínica e o ganho de massa óssea.

Referências bibliográficas

1. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):321-31.
2. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. Lancet. 2014;383(9929):1665-76.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1153-8.
4. Parfitt AM. Renal bone disease: a new conceptual framework for the interpretation of bone histomorphometry. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2003;12(4): 387-403.
5. Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, Sato T, Okumura K, Nogami M, et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. N Engl J Med. 1998;338(10): 653-61.
6. Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin d action. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):333-46.
7. Al Mutair AN, Nasrat GH, Russell DW. Mutation of the CYP2R1 vitamin D 25-hydroxylase in a Saudi Arabian family with severe vitamin D deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(10):E2022-5.
8. Chen H, Hewison M, Adams JS. Functional characterization of heterogeneous nuclear ribonuclear protein C1/C2 in vitamin D resistance: a novel response element-binding protein. J Biol Chem. 2006;281(51):39114-20.
9. Francis F, Hennig S, Korn B, Reinhardt R, de Jong P, Poustka A, et al. The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Nat Genet. 1995;11(2):130-6.
10. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res. 2011;26(7):1381-8.
11. Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(2):674-81.
12. Gribaa M, Younes M, Bouyacoub Y, Korbaa W, Ben Charfeddine I, Touzi M, et al. An autosomal dominant hypophosphatemic rickets phenotype in a Tunisian family caused by a new FGF23 missense mutation. J Bone Miner Metab. 2010;28(1):111-5.
13. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nat Genet. 2000;26(3):345-8.
14. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. Kidney Int. 2001;60(6):2079-86.
15. Imel EA, Hui SL, Econs MJ. FGF23 concentrations vary with disease status in autosomal dominant hypophosphatemic rickets. J Bone Miner Res. 2007;22(4):520-6.
16. Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. Nat Genet. 2006;38(11):1310-5.
17. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Muller-Barth U, et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. Nat Genet. 2006;38(11):1248-50.
18. Makitie O, Pereira RC, Kaitila I, Turan S, Bastepe M, Laine T, et al. Long-term clinical outcome and carrier phenotype in autosomal recessive hypophosphatemia caused by a novel DMP1 mutation. J Bone Miner Res. 2010;25(10):2165-74.
19. Turan S, Aydin C, Bereket A, Akcay T, Guran T, Yaralioglu BA, et al. Identification of a novel dentin matrix protein-1 (DMP-1) mutation and dental anomalies in a kindred with autosomal recessive hypophosphatemia. Bone. 2010;46(2): 402-9.
20. Razali NN, Hwu TT, Thilakavathy K. Phosphate homeostasis and genetic mutations of familial hypophosphatemic rickets. J Pediatr Endocrinol Metab. Epub 2015 Apr 18.
21. Steichen-Gersdorf E, Lorenz-Depiereux B, Strom TM, Shaw NJ. Early onset hearing loss in autosomal recessive hypophosphatemic rickets caused by loss of function mutation in ENPP1. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28(7-8):967-70.
22. Brachet C, Mansbach AL, Clerckx A, Deltenre P, Heinrichs C. Hearing loss is part of the clinical picture of ENPP1 loss of function mutation. Horm Res Paediatr. 2014;81(1):63-6.
23. Levy-Litan V, Hershkovitz E, Avizov L, Leventhal N, Bercovich D, Chalifa-Caspi V, et al. Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. Am J Hum Genet. 2010;86(2):273-8.
24. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, Reynolds J, Guthrie L, Kelly M, et al. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. J Bone Miner Res. 2013;28(6):1386-98.
25. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. J Bone Miner Metab. 2012;30(1):1-9.
26. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, Bisceglia M, Bertoni F, Cho JY, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. Am J Surg Pathol. 2004;28(1):1-30.
27. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. QJM. 2014;107(4):261-9.
28. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, Loredo-Osti JC, Bastepe M, Abu-Zahra H, et al. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. Am J Hum Genet. 2006;78(2):179-92.
29. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. Am J Hum Genet. 2006;78(2):193-201.
30. Iwaki T, Sandoval-Cooper MJ, Tenenhouse HS, Castellino FJ. A missense mutation in the sodium phosphate co-transporter Slc34a1 impairs phosphate homeostasis. J Am Soc Nephrol. 2008;19(9):1753-62.
31. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M, Kranz B, et al. Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 Encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. J Am Soc Nephrol. Epub 2015 Jun 5.
32. Rajagopal A, Braslavsky D, Lu JT, Kleppe S, Clement F, Cassinelli H, et al. Exome sequencing identifies a novel homozygous mutation in the phosphate transporter SLC34A1 in hypophosphatemia and nephrocalcinosis. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):E2451-6.
33. Magen D, Berger L, Coady MJ, Ilivitzki A, Militianu D, Tieder M, et al. A loss-of-function mutation in NaPi-IIa and renal Fanconi's syndrome. N Engl J Med. 2010;362(12):1102-9.
34. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. Bone. 2015;75:229-39.
35. Dequeker J, Declerck K. Fluor in the treatment of osteoporosis. An overview of thirty years clinical research. Schweiz Med Wochenschr. 1993;123(47):2228-34.
36. Bakos B, Lukats A, Lakatos P, Gyori G, Tremmel A, Takacs I. Report on a case of fibrogenesis imperfecta ossium and a possible new treatment option. Osteoporos Int. 2014;25(5):1643-6.
37. Sakai Y, Kishimoto J, Demay MB. Metabolic and cellular analysis of alopecia in vitamin D receptor knockout mice. J Clin Invest. 2001;107(8):961-6.
38. Gifre L, Peris P, Monegal A, Martinez de Osaba MJ, Alvarez L, Guanabens N. Osteomalacia revisited: a report on 28 cases. Clin Rheumatol. 2011;30(5):639-45.
39. Karaplis AC, Bai X, Falet JP, Macica CM. Mineralizing enthesopathy is a common feature of renal phosphate-wasting disorders attributed to FGF23 and is exacerbated by standard therapy in hyp mice. Endocrinology. 2012;153(12):5906-17.
40. Pettifor JM, Thandrayen K. Hypophosphatemic rickets: unraveling the role of FGF23. Calcif Tissue Int. 2012;91(5):297-306.
41. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. J Bone Miner Metab. 2009;27(4):392-401.
42. Leaf DE, Pereira RC, Bazari H, Juppner H. Oncogenic osteomalacia due to FGF23-expressing colon adenocarcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):887-91.
43. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. 2008;122(2):398-417.
44. Ferraz MP, Watanabe T, Sado HN, Ono CR, Buchpiguel CA, Correa PH, et al. Concordance between whole-body scintigraphy 111In-octreotide and 99mTc-sestamibi uptake in the detection of four tumor-induced osteomalacia cases. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(3):699-700.
45. Edouard T, Alos N, Chabot G, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Short- and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):82-9.
46. Damiani FM, Martin RM, Latronico AC, Ferraz-de-Souza B. Normal bone mass and normocalcemia in adulthood despite homozygous vitamin D receptor mutations. Osteoporos Int. 2015;26(6):1819-23.
47. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. J Clin Invest. 2014;124(4):1587-97.
48. Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(7):2565-73.
49. Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):696-706.

Doença de Paget 6

Bruno Ferraz de Souza
Diogo Souza Domiciano

SUMÁRIO

Introdução

A doença de Paget afeta a remodelação óssea, de modo crônico e progressivo, e resulta em arquitetura óssea anormal. Pode acometer apenas uma localidade (forma monostótica) ou mais de um osso (forma poliostótica). Em geral, afeta indivíduos com mais de 55 anos de idade e 15% dos casos têm história familiar de doença de Paget[1,2]. A maioria dos indivíduos acometidos é assintomática, diagnosticada a partir do achado incidental de fosfatase alcalina (FA) sérica aumentada ou imagem radiológica sugestiva em exames de rotina.

Fisiopatologia

O evento fisiopatológico primário na doença de Paget é o aumento localizado da reabsorção óssea, caracterizado pela presença de maior número de osteoclastos multinucleados ativados no local da lesão. Em resposta a esse aumento da reabsorção, há aumento compensatório da formação óssea, que acontece de forma desorganizada, resultando em osso novo, volumoso, não lamelar (*woven bone*) e hipervascularizado[3]. Essas alterações explicam a sintomatologia de dor, calor local, deformidade e maior suscetibilidade a fraturas no sítio acometido.

A causa desse aumento localizado da reabsorção óssea não é completamente conhecida, embora haja forte evidência da importância da predisposição genética ao desenvolvimento da doença de Paget. Diversas mutações e variantes polimórficas em genes envolvidos na diferenciação de função de osteoclastos já foram descritas em associação à doença de Paget, em especial nos genes *CSF1*, *TNFRSF11A*, *TNFRSF11B*, *TM7SF4*, *SQSTM1*, *VCP* e *OPTN*[1,4]. Dentre eles, destaca-se o gene *SQSTM1*, que codifica uma proteína intracelular com múltiplas funções, também chamada de p62, a qual está envolvida em processos de degradação proteica por ubiquitinação e na sinalização por NF-kappa-B. Mutações nesse gene foram encontradas em casos esporádicos e familiares de doença de Paget, conferindo alto risco à manifestação da doença e correlacionadas à gravidade do fenótipo[5].

Além da predisposição genética, diversos fatores ambientais já foram propostos como deflagradores do desenvolvimento da lesão pagética[1]. Dentre eles, o papel da infecção por paramixovírus foi bastante investigado após a identificação de estruturas intracelulares semelhantes a corpúsculos de inclusão viral nos osteoclastos pagéticos. Apesar de haver evidência experimental corroborando a participação de paramixovírus na gênese da doença, a real contribuição desse mecanismo *in vivo* ainda não está clara.

Epidemiologia

A doença de Paget é peculiar por ser substancialmente mais prevalente no Reino Unido, nos países de colonização inglesa e na Europa continental, chegando a acometer 5% das mulheres e 8% dos homens com mais de 80 anos de idade nas áreas de maior prevalência[6]. Já na Ásia, África e Escandinávia, a doença de Paget parece ser rara. No Brasil, dados sobre a real prevalência da doença são escassos, já tendo sido reportada no Sul, Sudeste e Nordeste[7]. Essa distribuição epidemiológica distinta corrobora o achado de defeitos genéticos como fatores fundamentais na etiologia da doença.

Quadro clínico

A maioria dos pacientes com a doença de Paget é assintomática. A doença é detectada mais frequentemente como um achado incidental em radiografias ou alterações bioquímicas, principalmente elevação da fosfatase alcalina. Geralmente, envolve o esqueleto axial, mais comumente em pelve, coluna lombossacra, crânio, fêmur e tíbia, embora qualquer osso possa ser afetado. Pode se apresentar na forma monostótica ou poliostótica[1,2] (Quadro 1).

Apenas 5 a 30% dos doentes portadores da doença de Paget são sintomáticos[8]. Dor óssea ocorre em uma minoria das pessoas afetadas. Em alguns casos ela é constante, presente em repouso e mal localizada, indefinida, enquanto outros pacientes podem queixar-se de dor mecânica bem localizada, decorrente de microfraturas ou lesões líticas localizadas. Quando acomete um local adjacente a uma articulação, pode levar à osteoartrite secundária. Podem ser observadas áreas do esqueleto comprometidas devido ao aumento da temperatura cutânea causado pelo aumento do fluxo sanguíneo no osso pagético.

Deformidades como o arqueamento do fêmur ou tíbia podem ser assintomáticas ou associadas a dor mecânica no membro afetado ou no lado contralateral, por sobrecarga mecânica. Os pacientes com deformidades cranianas podem apresentar cefaleia, zumbido e vertigem causados por aumento do fluxo sanguíneo local. O aumento do maxilar ou da mandíbula pode causar perda de dentes. As fraturas são uma das complicações mais habituais e ocorrem em aproximadamente 7% dos pacientes. Ocorrem mais frequentemente no fêmur, tíbia e úmero e apresentam consolidação incompleta. Podem levar à compressão direta de raízes nervosas ou estenose do canal espinhal pelo osso em expansão ou por desvio do fluxo sanguíneo para os ossos. Surdez ocorre em 10 a 30% dos pacientes com doença de Paget com acometimento do crânio[9,10]. A perda parcial ou completa da visão pode resultar da lesão do nervo óptico pelo osso pagético ou da ruptura de estrias angioides. Devido ao aumento da vascularização óssea, pode haver aumento do débito cardíaco e, raramente, insuficiência cardíaca de alto débito.

Transformação maligna do osso pagético (osteossarcoma) é rara, com risco menor que 1%[11]. As principais complicações da doença de Paget estão resumidas na Tabela 1.

Quadro 1. Aspectos clínicos da doença de Paget

Assintomático

Sintomático
- Dor óssea ou articular
- Deformidades ósseas
  - Arqueamento de ossos longos
  - Aumento do tamanho do crânio
  - Aumento ou deformidade de mandíbula
  - Cifose dorsal
- Complicações
  - Transformação neoplásica do osso pagético
  - Fraturas ósseas: completa, fissura, compressão vertebral
  - Cardíaca: insuficiência cardíaca de alto débito
  - Neurológicas
    - Compressão da medula espinhal
    - Compressão de nervos cranianos
    - Surdez

Diagnóstico

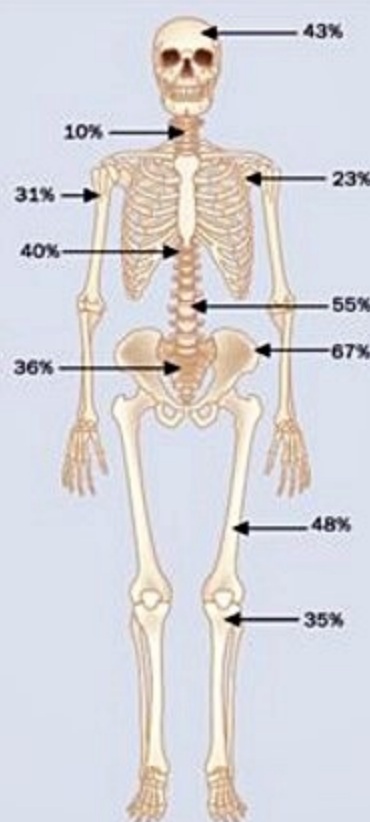
Imagem

A doença é diagnosticada radiologicamente. Na fase inicial, a reabsorção óssea é acelerada, causando o aparecimento de lesões osteolíticas focais (osteoporose circunscrita) (Figura 1A) ou lesões em "chama de vela" ou "V invertido", que aparecem ao longo do eixo longitudinal dos ossos longos (Figura 2). Subsequentemente, áreas de es-

Tabela 1. Distribuição relativa do acometimento ósseo na doença de Paget

Sítio comprometido	%
Pelve	67
Coluna lombar	55
Fêmur	48
Crânio	43
Coluna torácica	40
Sacro	36
Tíbia	35
Úmero	31
Escápula	23
Coluna cervical	10

43%
10%
23%
31%
40%
55%
67%
36%
48%
35%

A B

■ **Figura 1.** Radiografia simples de perna esquerda. (A) Frente e (B) perfil de paciente com doença de Paget; lesão em tíbia esquerda.

A B

■ **Figura 2.** Radiografia simples de crânio de pacientes com doença de Paget. (A) Padrão de "osteoporose circunscrita" (seta); (B) aumento da espessura e alteração textural das tábuas da calota.

clerose óssea aparecem com o aspecto de mosaico (lesões mistas, líticas e blásticas) caracterizado pela acentuação do osso trabecular, alargamento da cavidade medular e espessamento cortical. O osso pagético geralmente se apresenta com formas mistas (lise e esclerose) ou somente esclerose (em fase tardia) (Figura 1B)[12].

A cintilografia óssea é mais sensível que a radiografia simples na detecção de lesões pagéticas, e é indicada em pacientes recentemente diagnosticados para determinar a distribuição da doença. Isso permite a identificação dos sítios ósseos envolvidos com o potencial de complicações, tais como a base do crânio, coluna vertebral e ossos longos. O traçador se concentra dependendo do fluxo sanguíneo e da taxa de formação óssea, sendo essa captação proporcional ao grau de osteogênese existente (Figura 3). Radiografias dos ossos acometidos devem ser feitas após a detecção dos locais pela cintilografia, para confirmar o diagnóstico e avaliar a gravidade das lesões. Dez a 15% das lesões pagéticas detectadas por cintilografia parecem normais na radiografia. No entanto, 2 a 3% das lesões radiologicamente visíveis não apresentam a captação aumentada do traçador, sendo consideradas lesões inativas metabolicamente. A aparência radiográfica das lesões em geral é bastante característica, mas o diagnóstico diferencial deve ser feito com metástases ósseas e displasia fibrosa óssea. Nesses casos, a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) podem ser importantes no diagnóstico diferencial. Ambos exames também podem ser solicitados para avaliar complicações neurológicas, como estenose espinal[13]. Biópsia óssea é raramente necessária, mas pode ser útil em casos em que o diagnóstico diferencial deve ser feito com metástases ósseas e quando existe a preocupação com o desenvolvimento de degeneração sarcomatosa[1,2].

■ **Figura 3.** Cintilografia óssea de paciente com doença de Paget, com destaque para lesão em tíbia esquerda.

Bioquímica

Os valores de cálcio e fósforo são normais na doença de Paget. O nível plasmático de fosfatase alcalina total (FA) é o mais importante indicador clínico de atividade da doença[2]. É mais elevado em pacientes não tratados, mas pode estar dentro da normalidade em pacientes com doença monostótica ou limitada. Aumento da atividade de FA também é visto em doenças do fígado e, ocasionalmente, a partir de outras fontes. Em tais situações, as isoenzimas da FA (fração óssea) e outros marcadores de formação óssea, em especial o P1NP, são úteis para avaliar a atividade da doença de Paget. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D devem ser avaliados, especialmente porque osteomalacia pode também apresentar-se com dor óssea e FA elevada.

Tratamento

O principal objetivo do tratamento da doença de Paget é o alívio dos sintomas, principalmente da dor óssea decorrente do aumento da remodelação[14]. O tratamento também é indicado em casos de hipercalcemia (que pode acometer indivíduos imobilizados por período prolongado) e na preparação para ato cirúrgico, já que se acredita que o tratamento medicamentoso ajude a reduzir a vascularização da lesão pagética antes da intervenção, reduzindo o sangramento intraoperatório. Além da terapia

medicamentosa, o tratamento cirúrgico de fraturas ou deformidades pode ser necessário, principalmente nos casos em que ocorram complicações neurológicas (compressão de estruturas nobres).

Bisfosfonatos

Considerando-se que o evento fisiopatológico primário é o aumento focal da reabsorção óssea, a terapia antirreabsortiva é a base do tratamento da doença de Paget. Nesse sentido, há extensa bibliografia e experiência com o uso de bisfosfonatos. Quatro drogas têm eficácia comprovada e podem ser utilizadas: alendronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico (AZ) (Tabela 2). Bisfosfonatos são contraindicados quando o ritmo de filtração glomerular estimado pelo *clearance* de creatinina é inferior a 30 mL/minuto. Os possíveis efeitos adversos de bisfosfonatos orais e intravenosos já foram discutidos em outros capítulos deste livro.

Poucos estudos existem comparando diretamente a eficácia de bisfosfonatos no tratamento de doença de Paget. Walsh *et al.*[15] observaram eficácia semelhante de alendronato e pamidronato no controle bioquímico da doença após dois anos do tratamento. Reid *et al.*[16] relataram melhor eficácia de AZ em relação ao risedronato no controle bioquímico da doença, e supressão mantida de FA após dose única de AZ em até seis anos, com melhora discreta da qualidade de vida[17]. Sendo assim, e considerando o regime terapêutico favorável, ácido zoledrônico pode ser considerado o tratamento de escolha para a doença de Paget[2].

É importante estar alerta para o risco de hipocalcemia após tratamento da doença de Paget com bisfosfonatos, principalmente intravenosos. Esse efeito adverso, pouco observado no tratamento da osteoporose, é relativamente frequente no tratamento da doença de Paget, provavelmente devido à magnitude do aumento da remodelação óssea e ao impacto agudo do bloqueio da reabsorção nesse cenário. Sendo assim, é crucial assegurar que o paciente esteja com estoques suficientes de cálcio e vitamina D antes de se instituir a terapia antirreabsortiva[18,19].

Outras drogas

Calcitonina tem alguma eficácia na melhora da dor da lesão pagética e pode ser utilizada se bisfosfonatos estiverem contraindicados. Ainda no tratamento da dor, anti-inflamatórios não esteroidais podem ser úteis, principalmente quando a melhora da dor não acompanha a melhora bioquímica – osteoartrite secundária é complicação comum da doença de Paget[1]. Resultados preliminares sugerem que novas terapias antirreabsortivas, como denosumabe, sejam promissoras e particularmente favoráveis quando a função renal estiver prejudicada. É importante ressaltar que na doença de Paget é contraindicado o uso de teriparatida pelo potencial risco de desenvolvimento de osteossarcoma.

Seguimento

Após tratamento antirreabsortivo, espera-se recrudescimento da dor e demais sintomas locais, bem como redução progressiva da fosfatase alcalina para níveis dentro da faixa da normalidade. A cintilografia óssea mostra diminuição na intensidade de captação do radiofármaco no local da lesão.

A recomendação do intervalo entre o fim de um ciclo de tratamento e a reavaliação clínica e bioquímica para decisão da necessidade de se repetir o tratamento varia de acordo com o bisfosfonato utilizado (Tabela 2). O tratamento deverá ser repetido se houver retorno dos sintomas. Alguns autores recomendam repetição de tratamento de acordo com a dosagem da fosfatase alcalina sérica: um grupo de especialistas recomenda que a FA seja mantida em níveis inferiores a 50% do limite superior da normalidade[2], mas não há evidência sólida justificando essa recomendação.

Tratamento de indivíduos assintomáticos

A decisão de tratar ou não indivíduos assintomáticos com doença de Paget permanece controversa, já que não há evidência clara do benefício do tratamento desses indivíduos. O estudo PRISM envolveu 1.324 pacientes do Reino Unido e comparou tratamento guiado por sintomas (dor que não respondesse a anti-inflamatório) a tratamento intensivo visando reduzir FA independentemente da presença ou ausência de sintomas. Ao final, não houve diferença entre os grupos em parâmetros de qualidade de vida, dor óssea, audição ou número de fraturas[20]. Apesar de não especificamente desenhado para responder à dúvida de tratar ou não indivíduos assintomáticos, esse resultado sugere que não há benefício em se tratar doença de Paget na ausência de sintomas. Por outro lado, o racional para o tratamento existe: dados históricos mostram que a doença progride mesmo nos pacientes assintomáticos, podendo gerar sintomas ou deformidades no futuro[1,14].

Tabela 2. Bisfosfonatos com eficácia comprovada no tratamento da doença de Paget

Droga	Via	Dose	Duração do ciclo de tratamento	Intervalo para reavaliação
Alendronato	Oral	40 mg por dia	6 meses	3 a 6 meses
Risedronato	Oral	30 mg por dia	2 meses	3 a 6 meses
Pamidronato	Intravenosa	60 mg por dia	3 dias	6 meses
Ácido zoledrônico	Intravenosa	5 mg	Dose única	1 ano

Considerações finais

A doença de Paget é uma alteração crônica e progressiva do metabolismo ósseo que pode passar despercebida por muitos anos. No Brasil, ela é considerada rara, mas faltam dados sólidos sobre sua incidência. Assim, é importante que os clínicos estejam alertas quanto às suas manifestações e reconheçam a doença antes que complicações irreversíveis estejam instaladas. A maioria dos casos responde muito bem ao tratamento com bisfosfonatos, prevenindo a progressão da doença e mantendo o desempenho funcional.

Referências bibliográficas

1. Ralston SH. Clinical practice. Paget's disease of bone. N Engl J Med. 2013; 368(7):644-50
2. Singer FR, Bone HG 3rd, Hosking DJ, Lyles KW, Murad MH, Reid IR, Siris ES; Endocrine Society. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(12):4408-22.
3. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. Lancet. 2008;372(9633):155-63.
4. Albagha OM, Wani SE, Visconti MR, Alonso N, Goodman K, Brandi ML, et al. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. Nat Genet. 2011;43(7):685-9.
5. Visconti MR, Langston AL, Alonso N, Goodman K, Selby PL, Fraser WD, et al. Mutations of SQSTM1 are associated with severity and clinical outcome in paget disease of bone. J Bone Miner Res. 2010;25(11):2368-73.
6. van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. J Bone Miner Res. 2002;17(3):465-71.
7. Ferraz-de-Souza B, Corrêa PH. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone: a mini-review. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(8):577-82.
8. Lyles KW, Siris ES, Singer FR, Meunier PJ. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 2001;16(8): 1379-87.
9. Mackenzie I, Young C, Fraser WD. Tinnitus and Paget's disease of bone. J Laryngol Otol. 2006;120(11):899-902.
10. Monsell EM. The mechanism of hearing loss in Paget's disease of bone. Laryngoscope. 2004;114(4):598-606.
11. Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, Enker IP. Malignant transformation in Paget disease of bone. Cancer. 1992;70(12):2802-8.
12. Whitehouse RW. Paget's disease of bone. Semin Musculoskelet Radiol. 2002;6(4):313-22.
13. Britton C, Walsh J. Paget disease of bone – an update. Australian Family Physician. 2012;41:100-3.
14. Singer FR. Paget disease: when to treat and when not to treat. Nat Rev Rheumatol. 2009;5(9):483-9.
15. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. Bone. 2004;34(4): 747-54.
16. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N Engl J Med. 2005;353(9):898-908.
17. Reid IR, Lyles K, Su G, Brown JP, Walsh JP, del Pino-Montes J, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. J Bone Miner Res. 2011;26(9):2261-70.
18. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2003;348(15):1503-4.
19. Ferraz-de-Souza B, Martin RM, Correa PH. Symptomatic intracranial hypertension and prolonged hypocalcemia following treatment of Paget's disease of the skull with0 zoledronic acid. J Bone Miner Metab. 2013;31(3):360-5.
20. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan GS, Selby PL, Ralston SH. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 2010;25(1): 20-31.

7 Hipercalcemia Independente de PTH

Bruno Ferraz de Souza
Regina Matsunaga Martin

SUMÁRIO

Quadro 1. Diagnóstico diferencial das hipercalcemias

PTH dependente
Hiperparatireoidismo primário
Sensor de cálcio: hipercalcemia hipocalciúrica
PTH ectópico
Tratamento com lítio
PTH independente
Associado à neoplasia
Hipercalcemia osteolítica local (HOL)
Hipercalcemia humoral maligna (HHM)
Associado à vitamina D
Doenças granulomatosas
Intoxicação
Associado às doenças endócrinas
Hipertireoidismo
Feocromocitoma
Insuficiência adrenal
Tumores de células das ilhotas pancreáticas
Medicação
Imobilização

Introdução

A principal causa de hipercalcemia em pacientes ambulatoriais é o hiperparatireoidismo primário. Entretanto, em pacientes internados e em unidades de emergência, a principal causa é a hipercalcemia independente de paratormônio (HIP), principalmente associada à malignidade.

Sendo assim, é essencial que na vigência de hipercalcemia seja coletada amostra de sangue para dosagem do paratormônio (PTH), de forma a permitir a correta avaliação etiológica e o manejo do paciente. Conforme a dosagem do PTH, as hipercalcemias podem ser classificadas em dependentes de PTH (hiperparatireoidismo primário ou terciário) ou independentes de PTH (Quadro 1).

Na maioria das HIP, o PTH sérico estará suprimido. Em alguns casos, o PTH sérico poderá estar no terço inferior da normalidade, o que também é compatível com o diagnóstico de HIP. O achado de PTH sérico de normal a alto (na metade superior ou no terço superior da normalidade) sugere o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário, mesmo em paciente com doença de base que justifique a ocorrência de hipercalcemia (p.ex., neoplasias)[1].

Hipercalcemia associada a neoplasias

A hipercalcemia associada à malignidade é uma das síndromes paraneoplásicas mais comuns, sendo a alteração metabólica mais comumente encontrada em oncologia. Estima-se que 20 a 30% dos pacientes com câncer apresentarão essa complicação em algum momento ao longo da evolução da doença, mais frequentemente na fase terminal. Em geral, a neoplasia de base já é conhecida ou sintomática quando o paciente desenvolve a hipercalcemia[2].

As neoplasias comprometem o osso e o metabolismo mineral por vários mecanismos. A hipercalcemia associada a neoplasias pode ser classificada em hipercalcemia humoral maligna (HHM) ou hipercalcemia osteolítica local (HOL) (Tabela 1).

Hipercalcemia humoral maligna (HHM)

A hipercalcemia humoral maligna é uma síndrome em que o tumor secreta fatores hipercalcemiantes que são

Tabela 1. Causas de hipercalcemia associadas à malignidade

Classificação		Frequência	Metástases ósseas	Agente causal	Tumores típicos
Hipercalcemia osteolítica local (HOL)		20%	Comuns e extensas	Citoquinas, PTHrP, RANKL	Câncer de mama, mieloma múltiplo, linfoma
Hipercalcemia humoral da malignidade (HHM)	Tumores produtores de PTHrP	80%	Raras e mínimas	PTHrP	Células escamosas (cabeça, pescoço, esôfago, cérvix, pulmões, pâncreas), carcinoma de rim, bexiga, ovário, endométrio, mama e linfomas associados ao HTLV-1
	Linfomas produtores de 1,25(OH)2D	< 1%	Variável	1,25(OH)2D	Linfomas
	Hiperparatireoidismo ectópico	< 1%	Variável	PTH	Variável

levados pela circulação aos órgãos-alvo, osso e rins. A HHM corresponde a 80% dos casos de hipercalcemia associada à malignidade[1]. Os principais fatores hipercalcemiantes produzidos pelos tumores malignos são PTHrP, 1,25-di-hidroxivitamina D e PTH ectópico.

Tumores produtores de PTHrP

O PTHrP (*PTH related protein*) é uma proteína normalmente expressa em diversos órgãos e tecidos e essencial à vida. Por apresentarem alta homologia, PTH e PTHrP utilizam o mesmo receptor na superfície celular, o receptor PTH1R. Ao contrário do gene do PTH, expresso apenas nas paratireoides e hipotálamo, o gene do PTHrP expressa-se na maioria dos tecidos. O PTHrP habitualmente exerce seus efeitos de forma autócrina ou parácrina; excluindo-se o período da lactação, ele costuma ser indetectável na corrente sanguínea. Nos processos malignos produtores de PTHrP, os elevados níveis circulantes atuarão nos receptores PTH1R no rim e nos ossos, gerando hipercalcemia. A reabsorção esquelética difusa é a principal fonte de cálcio a gerar hipercalcemia. Ao contrário do hiperparatireoidismo primário, o aumento da reabsorção não é contrabalançado por estímulo osteoblástico, caracterizando desacoplamento da remodelação[3].

Os tumores que habitualmente secretam PTHrP são os de células escamosas (cabeça, pescoço, esôfago, colo uterino, pulmões, pâncreas), carcinoma de rim, bexiga, ovário, endométrio, de mama e os linfomas associados ao HTLV-1 (um retrovírus oncogênico). Entretanto, pelo fato de diversos órgãos terem o potencial de produzir PTHrP, em tese, todos os tumores malignos podem causar HHM.

Linfomas produtores de 1,25-di-hidroxivitamina D

A hipercalcemia causada pela produção de 1,25-di-hidroxivitamina D pelo tumor maligno decorre do aumento da absorção intestinal de cálcio. Os linfomas são os tumores mais comumente envolvidos, como os linfomas T associados ao HTLV-14, mas também em linfomas de ovário, linfomas de células B confinado ao baço e disgerminomas[4-6].

Hiperparatireoidismo ectópico

O termo hiperparatireoidismo ectópico refere-se à produção de PTH por outros tumores que não os da paratireoide. O hiperparatireoidismo ectópico é raro, mas já foi descrito em tumores de ovário, carcinoma pulmonar de pequenas células metastático, leucemia linfoblástica, carcinoma escamoso de pulmão, timoma, tumor neuroendócrino indiferenciado e carcinoma papilífero de tireoide[7]. Há ainda casos descritos de neoplasia de pulmão e bexiga nos quais o tumor produzia simultaneamente PTHrP e PTH, causando hipercalcemia humoral mediada por ambos os hormônios[8]. Entretanto, considerando a raridade dessas situações de produção ectópica de PTH, deve-se sempre considerar a hipótese de concomitância de hiperparatireoidismo primário e neoplasias.

Hipercalcemia osteolítica local (HOL)

A HOL é responsável por 20 a 30% das hipercalcemias nos pacientes oncológicos. Os tumores sólidos e as neoplasias hematológicas são os tumores que habitualmente cursam com metástases esqueléticas localizadas. No caso dos tumores sólidos, o esqueleto é o terceiro local mais frequente de metástase, só precedido pelo fígado e pelos pulmões. As metástases podem ser osteolíticas ou osteoblásticas, mas as primeiras são mais frequentes. A produção de integrinas, fatores de crescimento e citocinas liberadas a partir da matriz óssea durante o processo de reabsorção, ou produzidos pelas células ósseas e células do sistema imune, torna o osso receptivo às células metastáticas, facilitando a sua aderência[9].

Os pacientes com mieloma múltiplo (MM) são propensos à destruição óssea progressiva, especialmente ao longo do esqueleto axial[10]. A reabsorção óssea, pelas células do MM, é mediada por vários fatores capazes de estimular a reabsorção osteoclástica, como linfotoxina, IL-1, IL-6, PTHrP, fator de crescimento dos hepatócitos (HGF), proteína inflamatória produzida por macrófagos (MIP-1-alfa) e RANKL (ligante do RANK). No

MM, a formação óssea, que deveria estar acoplada à reabsorção, é bloqueada pelo aumento de DKK1 (Dickkopf1), sendo que a produção dessa proteína é estimulada pelas células do MM. A despeito da extensa osteólise e do envolvimento renal próprio do MM, com alteração da filtração glomerular e da função tubular, só 20 a 40% dos pacientes desenvolvem hipercalcemia. Outras peculiaridades são a tendência à hiperfosfatemia, fosfatase alcalina no limite da normalidade e cintilografia óssea negativa.

A doença de Hodgkin, os linfomas de células B, os linfomas de células T e o linfoma de Burkitt podem acarretar hipercalcemia. Os linfomas de células T são frequentemente associados ao HTLV-1. Na maioria desses casos, a hipercalcemia parece decorrer da reabsorção óssea induzida por fatores produzidos localmente pelas células neoplásicas como o PTHrP, o fator estimulante dos macrófagos MIP-1-alfa e o RANKL. Outras doenças malignas de origem hematológica podem levar à hipercalcemia, como a leucemia linfocítica crônica, a leucemia aguda e a leucemia crônica mielogênica, especialmente na fase blástica.

Hipercalcemia associada à vitamina D

Altas concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D (25-OHD ou calcidiol) ou 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25-$(OH)_2$D ou calcitriol] podem causar hipercalcemia por meio do aumento da absorção intestinal de cálcio e da reabsorção óssea. Com o uso disseminado de suplementação de vitamina D, essa é uma causa de hipercalcemia independente de PTH que deve ser sempre considerada. A hipercalcemia associada à intoxicação por vitamina D pode decorrer do uso equivocado ou exagerado de calcitriol, ou de ergocalciferol/colecalciferol resultando em níveis séricos de 25-OHD superiores a 100 ng/mL[11]. Ressalte-se que nos casos de intoxicação por calcitriol a dosagem de 25-OHD não é informativa, devendo ser dosada a 1,25-$(OH)_2$D para diagnóstico. Geralmente, na intoxicação por vitamina D a hipercalcemia é precedida por hipercalciúria e nefrolitíase, facilitando seu reconhecimento precoce. Mas estados de hipervitaminose D prolongados podem determinar hipercalcemia e até mesmo deposição de cálcio em partes moles. Alguns indivíduos podem ser geneticamente predispostos à intoxicação mesmo com doses baixas de suplementação, devido a mutações na enzima responsável por degradar o calcitriol, CYP24A1[12].

Além da produção tumoral de 1,25-di-hidroxivitamina D por linfomas, doenças granulomatosas como sarcoidose, tuberculose, beriliose, histoplasmose e coccidioidomicose, até mesmo granulomas de corpo estranho podem produzir 1,25-$(OH)_2$D por expressão aumentada de 1-alfa-hidroxilase em células do sistema imune. Dessas, a sarcoidose é a mais comumente associada à hipercalcemia, que pode ocorrer em até 10% dos pacientes[1]. Nesses casos, a dosagem de 1,25-$(OH)_2$D sérica é importante para confirmação do diagnóstico.

Hipercalcemia associada a doenças endócrinas

O hipertireoidismo pode resultar em hipercalcemia por estimulação da atividade osteoclástica, provocando desequilíbrio da remodelação óssea em favor da reabsorção. A hipercalcemia pode acontecer em até 50% dos casos, e em geral é de leve intensidade (cálcio sérico menor que 11 mg/dL), mas pode ser grave em casos raros. A insuficiência adrenal (crise addisoniana) também pode determinar hipercalcemia, em geral leve, por mecanismo não compreendido. Hipercalcemia também pode acompanhar feocromocitomas, talvez por ação direta das catecolaminas na reabsorção óssea; nestes casos, é importante afastar hiperparatireoidismo associado, o que caracterizaria neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Por fim, já se descreveu hipercalcemia em portadores de VIPomas pancreáticos e outros tumores neuroendócrinos.

Outras causas

A imobilização prolongada, quando associada a outras causas de aumento da remodelação óssea (doença de Paget, mieloma múltiplo etc.) ou em indivíduos jovens, pode causar hipercalcemia, por falta de estímulo mecânico para formação óssea, gerando um desequilíbrio em favor da reabsorção. Nutrição parenteral prolongada pode causar hipercalcemia independente de PTH, principalmente quando doses excessivas de cálcio e vitamina D são utilizadas. A síndrome leite-álcali é uma causa rara de hipercalcemia atualmente, mas deve ser lembrada em indivíduos com grande ingestão de leite e antiácidos orais alcalinos. Diversas medicações podem causar hipercalcemia, como vitamina A, teriparatida, moduladores do receptor estrogênico e antirretrovirais. Destacam-se os diuréticos tiazídicos, que podem induzir hipercalcemia leve por aumento da reabsorção de cálcio no túbulo distal, e o lítio. A hipercalcemia pode acontecer em até 5% dos usuários de lítio e costuma ser sanada com a suspensão da droga quando não há hiperplasia paratireoidiana concomitante. Os mecanismos são pouco conhecidos e parecem envolver estímulo da secreção de PTH e aumento da reabsorção renal de cálcio.

Quadro clínico

Em geral, a hipercalcemia se manifesta com sintomas inespecíficos. Do ponto de vista neuropsicológico, podem ser notados fraqueza muscular, dificuldade de concentração, alterações de personalidade, ansiedade, depressão, confusão, letargia e até coma. Entre as manifestações gastrintestinais mais frequentes, observam-se constipação, anorexia, náusea, vômito, úlcera péptica e, mais raramente, casos de pancreatite. Poliúria e polidipsia são sintomas frequentes, e insuficiência renal secundária pode ocorrer por diminuição da taxa de filtração glomerular causada por vasoconstrição direta e por contração de volume induzida por natriurese. Nefropatia crônica intersticial ain-

da pode ocorrer por calcificação, degeneração e necrose de células tubulares, com eventual atrofia tubular, fibrose intersticial e calcinose secundários a hipercalciúria. Deve-se ainda atentar para as presenças de hipertensão, bradiarritmias, bloqueios atrioventriculares ou de ramos e lembrar que a hipercalcemia potencializa o efeito cardíaco da digoxina, podendo precipitar a intoxicação digitálica (Quadro 2).

As complicações neurológicas e renais são geralmente proporcionais à intensidade da hipercalcemia, considerado-se: leve quando o cálcio total está entre 10,5 e 11,9 mg/dL; moderada quando o cálcio está entre 12 e 13,9 mg/dL; e grave quando igual ou superior a 14 mg/dL. Entretanto, a velocidade de elevação do cálcio sanguíneo e o grau de comprometimento neurológico e cognitivo prévio, especialmente nos idosos, costumam estar diretamente relacionados à gravidade das manifestações clínicas. O uso concomitante de sedativos e narcóticos também agrava as manifestações de hipercalcemia[2,13].

Quando a hipercalcemia é aguda, a apresentação pode ser dramática, com confusão, psicose orgânica e letargia, podendo progredir para estupor e coma. Alguns pacientes se encontram assintomáticos mesmo com calcemia em níveis de 15 mg/dL, enquanto outros se tornam sintomáticos com calcemia em torno de 12 mg/dL, demonstrando que a apresentação de sintomas é dependente da velocidade em que aparece a hipercalcemia e a associação de outras condições como doença em sistema nervoso central e uremia.

Diagnóstico e exames complementares

Habitualmente, o diagnóstico baseia-se no valor do cálcio sérico total. O achado laboratorial de cálcio aumentado deve ser confirmado em novas dosagens, e o ideal é dosar o cálcio ionizável, pois a concentração do cálcio total é influenciada pelo conteúdo proteico sérico.

Na presença de hipoalbuminemia, o valor do cálcio deve ser corrigido conforme a fórmula:

$$\text{Ca total corrigido} = \text{Ca total sérico} + 0{,}8 \times (4 - \text{albumina}).$$

Alguns raros mielomas múltiplos produzem imunoglobulinas que apresentam afinidade com o cálcio, resultando em hipercalcemia por aumento da fração de cálcio ligada a proteínas, sem que haja alteração da fração ionizável. Assim, em alguns casos, é melhor raciocinar com o cálcio ionizável.

A segunda etapa é dosar o PTH sérico, que está suprimido na imensa maioria das hipercalcemias associadas à malignidade. O PTH inapropriadamente normal ou alto, em um paciente que sabidamente tem câncer, remete à pesquisa de hiperparatireoidismo primário (Tabela 1). A associação de hiperparatireoidismo primário e outras neoplasias tem sido descrita[14].

Na avaliação do paciente portador de neoplasia, que apresenta hipercalcemia na sua evolução, deve-se avaliar a intensidade do comprometimento ósseo por meio das dosagens de fósforo e marcadores do metabolismo ósseo, bem como sua função renal. A dosagem de PTHrP circulante é de interesse quando a etiologia da hipercalcemia não pôde ser definida com base nos exames clínicos; no entanto, não é uma dosagem disponível rotineiramente, estando restrita a alguns núcleos de pesquisa. Por sua vez, a dosagem de 1,25-di-hidroxivitamina D terá valor na presença de linfomas e outros raros tumores que produzem essa vitamina.

A radiografia do esqueleto é muito útil para a detecção de lesões líticas, nos casos de mieloma múltiplo (Figura 1), enquanto a cintilografia óssea auxiliará na identificação das metástases nos demais tumores (Figura 2).

Tratamento

O tratamento da hipercalcemia da malignidade depende da sua gravidade, sendo mandatário nas hipercalcemias graves (cálcio total · 14 mg/dL ou iônico · 7 mg/dL) ou mesmo com calcemia maior que 12 mg/dL na presença de sintomas. A hipercalcemia grave é uma emergência clínica que, se não tratada, pode evoluir para óbito (Tabela 2). Assim, em casos graves e refratários, até mesmo hemodiálise pode ser necessária.

Quadro 2. Manifestações clínicas da hipercalcemia

Manifestações	Agudas	Crônicas
Gastrintestinais	Anorexia, náusea, vômitos	Dispepsia, obstipação
Renais	Poliúria, polidipsia	Nefrolitíase, nefrocalcinose
Neuromusculares	Labilidade emocional, confusão, estupor, coma	Fraqueza
Cardíacas	Bradicardia, bloqueio AV	HAS, arritmias, sensibilidade aos digitais

Figura 1. Radiografia simples de lesão óssea lítica expansiva em região proximal da tíbia esquerda (à esquerda, lesão em perfil; à direita, vista anteroposterior) em paciente com 43 anos e mieloma múltiplo.

■ **Figura 2.** Cintilografia de esqueleto evidenciando metástases ósseas múltiplas em paciente com carcinoma de pulmão (A) visão anterior; (B) visão posterior.

Como medidas gerais iniciais, recomenda-se a remoção do cálcio da alimentação parenteral, interrupção de medicamentos que contribuam para a hipercalcemia (suplementação de cálcio e vitamina D, lítio e tiazídicos), além da redução de sedativos para melhorar o nível de consciência e favorecer a deambulação, sempre que possível. Certamente, o tratamento da hipercalcemia associada à malignidade envolve o tratamento da doença de base. O tratamento da hipercalcemia nesse contexto tem por objetivo melhorar as condições clínicas do paciente e permitir tratamento antineoplásico adequado.

Hidratação

Os pacientes hipercalcêmicos encontram-se desidratados em razão de anorexia, náuseas e vômitos. Na crise hipercalcêmica aguda, apesar de os pacientes estarem desidratados, na maioria das vezes não apresentam hipotensão arterial, uma vez que o tônus vascular está aumentado; por isso, a pressão arterial nem sempre indica o grau de desidratação nesses pacientes. A hipercalcemia diminui a filtração glomerular, reduzindo a capacidade renal de excretar cálcio. O primeiro passo no manejo terapêutico desses pacientes é a hidratação vigorosa.

A infusão salina deve ser programada para 200 a 500 mL por hora (2 a 4 litros/dia), e o limite do volume e da velocidade da infusão é determinado pela função renal e cardíaca, procurando-se manter débito urinário entre 100 e 150 mL/hora. A reposição de salina, com quatro litros ao dia, diminui em média a calcemia em 2 a 3 mg/dL. A expansão do volume circulante aumenta a carga filtrada de cálcio nos túbulos renais e inibe diretamente a reabsorção de água, sódio, fósforo e cálcio nos túbulos proximais, facilitando a excreção de cálcio urinário.

■ **Tabela 2.** Tratamento da hipercalcemia aguda

Hidratação SF 0,9%, ~300 mL/h (2 a 4 litros/dia)
Inibidores da reabsorção óssea (bisfosfonatos) Pamidronato (90 mg durante 4 h IV) Zoledronato (4 mg durante 15 min IV)
Diuréticos de alça Furosemida (20 a 40 mg IV 6/6 ou 12/12 h)
Glicocorticóides
Calcitonina

Diuréticos de alça

Somente depois de adequada expansão de volume pode-se associar diurético de alça como a furosemida, via intravenosa, para aumentar a calciúria. A dose recomendada é de 20 a 40 mg de furosemida administrada a cada 6 horas até a cada 12 horas. Após a ação do diurético, devem-se avaliar os eletrólitos.

Drogas antirreabsortivas

A terapia antirreabsortiva óssea é efetiva no tratamento da hipercalcemia aguda e os bisfosfonatos representam boas opções terapêuticas.

O pamidronato dissódico é amplamente utilizado no tratamento da hipercalcemia associada à malignidade devido à sua maior disponibilidade, embora o ácido zoledrônico seja o bisfosfonato preferencial[15]. A dose habitual de pamidronato é 90 mg, entretanto, quando a calcemia for inferior a 13 mg/dL, pode-se utilizar 60 mg. A medicação é diluída em solução salina e a infusão deve ser feita por quatro horas. O declínio da calcemia já é nítido após 2 a 4 dias; é progressivo e habitualmente obtém-se bom controle em sete dias. A normalização da calcemia ocorre em 70% dos pacientes, e a medicação controla a calcemia por 2 a 4 semanas. O ácido zoledrônico consegue a normalização do cálcio em menos de três dias em 80 a 100% dos pacientes. A dose é de 4 mg infundidos em pelo menos 15 minutos. Em comum, possuem como efeito colateral síndrome febril aguda semelhante à gripe (*flu-like*) com calafrios, mialgia e febre nas primeiras 24 a 48 horas. Bisfosfonatos orais como alendronato e ibandronato já foram empregados no tratamento da hipercalcemia[16,17], mas o desempenho dos bisfosfonatos intravenosos é superior.

Com o advento da terapia de inibição específica do RANKL pelo anticorpo monoclonal denosumabe, pôde-se testar a eficácia desse agente antirreabsortivo no tratamento da hipercalcemia associada à malignidade. Estudos iniciais mostram boa eficácia com doses variáveis, em geral superiores às utilizadas no tratamento da osteoporose (p.ex., 120 mg via subcutânea, semanal ou mensal)[18]. Esse agente pode ser especialmente vantajoso em pacientes com prejuízo da função renal, já que, ao contrário dos bisfosfonatos, seu uso não é limitado por dis-

função renal. Além disso, já se mostrou a eficácia de denosumabe em casos de relapso da hipercalcemia após tratamento com bisfosfonatos[19].

Corticoide e calcitonina

A absorção intestinal de cálcio aumentada (p.ex., por excesso de 1,25-di-hidroxivitamina D) pode ser tratada com glicocorticoides como prednisona 40 mg/dia. Entretanto, mesmo nesses casos, o aumento da reabsorção óssea tem papel importante na fisiopatologia da hipercalcemia e não será adequadamente tratado dessa forma.

A calcitonina é uma medicação que apresenta vantagem de início rápido (em poucas horas), podendo ser usada no início do tratamento até o início do efeito do agente antirreabsortivo; promove queda rápida, mas não sustentada da calcemia, e por isso não deve ser usada isoladamente para o tratamento da hipercalcemia.

Considerações finais

A hipercalcemia independente de PTH é causa frequente de hipercalcemia em pacientes internados e em unidades de emergência, devendo ser prontamente reconhecida e tratada. A dosagem do PTH na vigência da hipercalcemia é fundamental para correta classificação e investigação. Além da hipercalcemia associada a neoplasias, deve-se estar alerta à possibilidade de excesso de vitamina D e outras doenças e medicações que possam levar à hipercalcemia independente de PTH. A hidratação vigorosa é o tratamento inicial para pacientes com hipercalcemia sintomática, e agentes antirreabsortivos, como bisfosfonatos e denosumabe, têm eficácia comprovada no controle da hipercalcemia secundária à reabsorção óssea.

Referências bibliográficas

1. Horwitz M, Hodak S, Stewart A. Non-parathyroid hypercalcemia. In: Rosen C, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th ed. Ames: John Wiley & Sons; 2013. p. 562-71.
2. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005;352(4):373-9.
3. McCauley LK, Martin TJ. Twenty-five years of PTHrP progress: From cancer hormone to multifunctional cytokine. J Bone Miner Res. 2012;27(6):1231-9.
4. Rizvi AA, Bowman MA, Vaughters RB 3rd, Isales C, Mulloy AL. Primary ovarian lymphoma manifesting with severe hypercalcemia. Endocr Pract. 2003;9(5):389-93.
5. Hewison M, Kantorovich V, Liker HR, Van Herle AJ, Cohan P, Zehnder D, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. J Bone Miner Res. 2003;18(3):579-82.
6. Evans KN, Taylor H, Zehnder D, Kilby MD, Bulmer JN, Shah F, et al. Increased expression of 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in dysgerminomas: a novel form of humoral hypercalcemia of malignancy. Am J Pathol. 2004;165(3):807-13.
7. Lankisch P, Kramm CM, Hermsen D, Wessalowski R. Hypercalcemia with nephrocalcinosis and impaired renal function due to increased parathyroid hormone secretion at onset of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2004;45(8):1695-7.
8. Eid W, Wheeler TM, Sharma MD. Recurrent hypercalcemia due to ectopic production of parathyroid hormone-related protein and intact parathyroid hormone in a single patient with multiple malignancies. Endocr Pract. 2004;10(2):125-8.
9. Clines G. Overview of mechanisms in cancer metastases to bone. In: Rosen C, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th ed. Ames: John Wiley & Sons; 2013. p. 671-6.
10. Reagan MR, Liaw L, Rosen CJ, Ghobrial IM. Dynamic interplay between bone and multiple myeloma: emerging roles of the osteoblast. Bone. 2015;75:161-9.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30
12. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, ET al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. N Engl J Med. 2011;365(5):410-21.
13. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046-60.
14. Fallah M, Kharazmi E, Sundquist J, Hemminki K. Nonendocrine cancers associated with benign and malignant parathyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):E1108-14.
15. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol. 2001;19(2):558-67.
16. Nussbaum SR, Warrell RP Jr, Rude R, Glusman J, Bilezikian JP, Stewart AF, et al. Dose-response study of alendronate sodium for the treatment of cancer-associated hypercalcemia. J Clin Oncol. 1993;11(8):1618-23
17. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergstrom B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. Support Care Cancer. 2003;11(8):539-47.
18. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, Insogna K, Gucalp R, Misiorowski W, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(9):3144-52.
19. Hu MI, Glezerman I, Leboulleux S, Insogna K, Gucalp R, Misiorowski W, et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. J Natl Cancer Inst. 2013;105(18):1417-20.

8 Displasia Fibrosa

Luana Gerheim Machado
Regina Matsunaga Martin

SUMÁRIO

Introdução

A displasia fibrosa (DF) é uma doença óssea benigna que resulta na inibição da diferenciação e proliferação das células progenitoras ósseas de formação com consequente substituição do osso normal por um osso desorganizado e tecido fibroso[1-3].

Qualquer osso pode ser afetado e a doença apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas dependendo de sua localização e extensão, variando desde casos assintomáticos até formas graves e incapacitantes[3]. Pode envolver apenas um osso (DF monostótica), múltiplos ossos (DF poliostótica) ou todo o esqueleto (DF panostótica)[3].

O primeiro caso relatado de DF data de 1891, por Von Recklinghausen, sendo posteriormente descrita por Lichtenstein, em 1938. No entanto, em 1937, de modo independente, Donovan McCune e Füller Albright também descreveram a DF associada a manchas "café com leite" e puberdade precoce, condição que passou a ser conhecida como síndrome de McCune-Albright.

Descobertas ao longo das três últimas décadas ampliaram o conhecimento sobre essas afecções e hoje se sabe que ambas as condições fazem parte do espectro de uma mesma doença, resultado de uma mutação somática ativadora no gene *GNAS* que ocorre muito precocemente durante o desenvolvimento embrionário. Apesar de congênita, por não resultar de mutações germinativas, tanto síndrome de McCune-Albright como a DF isolada não são transmissíveis[1-3].

Epidemiologia

A prevalência da DF é desconhecida, mas estima-se que ela represente de 5 a 7% de todos os tumores ósseos benignos[1]. Apresenta uma distribuição semelhante entre os sexos e os primeiros sintomas aparecem antes dos 15 anos em 80% dos pacientes. A forma monostótica é considerada a mais comum, correspondendo a aproximadamente 60 a 70% dos casos[4].

Fisiopatologia

A displasia fibrosa é causada por mutações ativadoras pós-zigóticas no gene *GNAS* que codificam a subunidade alfa da proteína G estimulatória ($G_s$alfa). As mutações são pontuais, em heterozigose, comprometendo preferencialmente os resíduos R201 e Q227 da $G_s$alfa[5-7]. O estágio de desenvolvimento em que ocorre a mutação pós-zigótica determina o fenótipo e a extensão do envolvimento esquelético na DF, sendo que um evento mutacional precoce leva a uma ampla distribuição de células mutantes e, consequentemente, a uma doença de curso mais grave[3].

Como a $G_s$alfa está envolvida na via de sinalização do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), há uma ativação constitutiva do AMPc, levando à hiperfunção dos tecidos afetados. Nos ossos, as células pré-osteoblásticas são preferencialmente afetadas produzindo um tecido desorganizado com extensas áreas de fibrose[1]. *In vitro*, já foi demonstrado que essas células apresentam uma produção aumentada de receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) e interleucina-6 (IL-6), com consequente ativação osteoclástica[8,9]. Além disso, são capazes de produzir o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) de modo que, quanto mais precoce e extensa a área de tecido displásico, maior a produção de FGF23 levando à hiperfosfatúria e podendo resultar em hipofosfatemia, determinando raquitismo e osteomalacia[1,10,11].

Quadro clínico

As manifestações clínicas da DF variam desde casos assintomáticos descobertos incidentalmente em exames radiológicos, como ocorre na maioria das lesões monostóticas, até quadros com doença poliostótica grave envolvendo praticamente todo o esqueleto[3].

Os primeiros sintomas aparecem geralmente na infância e adolescência, coincidindo com a fase de crescimento ósseo rápido, porém a queixa de dor é mais comum na idade adulta[3,12]. A forma monostótica manifesta-se mais tardiamente, em indivíduos entre 20 e 30 anos de idade, enquanto a forma poliostótica apresenta manifestações mais precoces e um prognóstico pior[1].

Embora qualquer osso possa ser afetado na DF, os locais preferenciais são os ossos da base do crânio, costelas e ossos longos; menos comumente, a coluna vertebral é acometida[1,3].

Os pacientes podem apresentar dor óssea, deformidades e fraturas por fragilidade. Particularmente na região craniofacial, dependendo dos ossos acometidos, são relatados: dor e parestesias relacionadas à compressão de pares cranianos; alterações visuais; déficit auditivo; obstrução das vias aéreas e maloclusão, perdas e falhas na erupção dentária[2]. A doença na coluna vertebral pode cursar com escoliose e fraturas na idade adulta, podendo exigir tratamento cirúrgico[13,14]. Em relação ao esqueleto apendicular, principalmente quando há comprometimento dos membros inferiores, pode haver prejuízo da marcha e deformidades ósseas progressivas levando à impotência funcional.

O pico de incidência de fraturas em pacientes com DF ocorre na primeira década de vida e o osso mais frequentemente acometido é o fêmur, seguido de úmero, tíbia, rádio e ulna. A concomitância com hipofosfatemia, decorrente da produção excessiva de FGF23 pelo osso displásico, e consequente osteomalacia secundária tem se mostrado como importante fator de risco para fraturas[15]. Nos ossos longos dos membros inferiores, particularmente no fêmur, não raro observa-se uma mudança no padrão de deformidade femoral, podendo levar à impotência funcional e exigindo intervenção cirúrgica em alguns casos. Os principais preditores dessas mudanças são: presença de hiperfunção hormonal, tecido fibrodisplásico envolvendo desde a região trocantérica até a região diafisária proximal, presença de lesão lítica na região intertrocantérica, compartimento cortical fino e ampla extensão da DF[14,16].

Em geral, as lesões da DF apresentam crescimento lento. No entanto, além da infância e puberdade, período em que se espera um crescimento acelerado das lesões, o crescimento acelerado pode ocorrer: quando a DF está associada a cisto ósseo aneurismático ou mucoceles, na presença de excesso de hormônio do crescimento (GH) e, no caso de transformação maligna que, embora rara, tem como principal fator de risco a radioterapia local prévia[1-3,17].

Quando a displasia fibrosa está associada a lesões cutâneas hiperpigmentadas tipo "café com leite" e anormalidades endócrinas como a puberdade precoce, é caracterizada a síndrome de McCune-Albright, presente em menos de 5% dos casos de DF[3,4] (Figura 1).

Mais recentemente, tem sido reconhecida não só a presença de lesões hiperpigmentadas tipo "café com leite" em pele, mas também em mucosas como parte do espectro fenotípico da síndrome de McCune-Albright[18].

Entre as hiperfunções endócrinas descritas na síndrome de McCune-Albright há a puberdade precoce, o hipertireoidismo, o gigantismo/acromegalia e o hipercortisolismo[11].

A puberdade precoce decorre da produção gonadal autônoma de estradiol nas meninas e de testosterona nos meninos logo nos primeiros anos de vida, sendo muito mais frequente nas meninas (85%) que nos meninos (10 a 15%)[11].

O hipertireoidismo caracteriza-se por não ser autoimune, manifesta-se na faixa etária pediátrica e comumente é resultado da atividade de nódulos autônomos tireoidianos, mas também tem sido descrito nos casos de acometimento difuso da tireoide[19].

O gigantismo/acromegalia é consequência do aumento da produção hipofisária de GH que pode ou não estar associado ao aumento de prolactina. A detecção costuma ser durante a infância e puberdade, embora manifestações mais tardias também já tenham sido descritas[20]. É

A

B

Figura 1. Paciente com síndrome de McCune-Albright. (A) Deformidade facial por comprometimento dos ossos da face; (B) aspecto das lesões cutâneas hiperpigmentadas tipo "café com leite".

fundamental a detecção e o tratamento do excesso de GH visto que, na sua vigência, ocorre agravamento das lesões ósseas que, na região craniofacial, podem ser responsáveis pela piora visual, auditiva ou das deformidades[2,21].

Em relação ao hipercortisolismo, até o momento, só foram descritos casos neonatais de Cushing independente de ACTH. Os casos costumam ser graves com alta morbidade e o tratamento requer adrenalectomia. Acredita-se que a apresentação neonatal seja resultado da mutação da $G_s$alfa restrita às células da zona fetal adrenal[22].

Além das hiperfunções endócrinas, têm sido descritas: lesões testiculares mesmo sem alteração de produção hormonal[23]; mixomas intramusculares que, quando associados à DF, recebem a designação de síndrome de Mazabraud; lesões hepatobiliares e pancreáticas[24]; além de raros casos de tumores malignos (em ossos, tireoide, testículos e mama), nos quais foi identificada a mutação na $G_s$alfa no tecido tumoral, mas não no tecido adjacente, justificando o papel desta proteína como proto-oncogene[17].

Diagnóstico

O diagnóstico da displasia fibrosa pode ser feito com base em uma avaliação global de suas características clínicas, radiológicas e histopatológicas.

A aparência radiográfica das lesões de DF é variável, dependendo da proporção dos componentes ósseo e fibroso da lesão. O osso normal é substituído por tecido fibroso que é mais radiolucente, com um aspecto de "vidro despolido" ou "vidro fosco". Com a idade, o aspecto radiográfico é misto, com áreas sólidas e líticas[1,2,4] (Figura 2A).

A cintilografia óssea com metilenodifosfonato marcado com tecnécio-99m (^{99m}Tc-MDP) é útil para avaliar não só a extensão da doença mas também de sua atividade, visto que lesões ativas apresentam maior captação do radiofármaco ao contrário das lesões menos ativas. Além disso, nos casos de DF poliostótica, o exame também é capaz de fornecer o prognóstico das lesões ósseas[25] (Figura 2B).

Figura 2. (A) Radiografia de fêmures e bacia com displasia fibrosa em paciente de 33 anos com DF poliostótica grave exibindo padrão radiológico misto (áreas sólidas e líticas); a seta aponta para traço de fratura de estresse. (B) Cintilografia óssea com ^{99m}Tc-MDP mostrando comprometimento panostótico, com predomínio das lesões craniofaciais à direita, em paciente de 20 anos com síndrome de McCune-Albright.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética permitem: melhor definição do tamanho da lesão e acompanhamento evolutivo, identificação de microfraturas, diagnóstico diferencial com metástases e outras lesões ósseas, além de avaliação de comprometimento funcional nos casos de lesões ósseas craniofaciais[1-3,14].

A biópsia óssea é indicada quando houver dúvidas sobre o diagnóstico. A principal característica histológica da doença é o acúmulo de tecido fibroso no interior da medula óssea, envolvendo trabéculas ósseas com formas variáveis, imaturas e desconectadas. Esse padrão desorganizado de trabéculas é descrito como "caracteres chineses" por lembrar a caligrafia chinesa[1,4].

Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo refletem a extensão e atividade da DF e seus valores devem ser comparados para indivíduos da mesma faixa etária, uma vez que na infância e adolescência os valores de referências são superiores aos valores encontrados nos adultos. Na doença poliostótica, em geral, os marcadores de formação (fosfatase alcalina e P1NP) estão preferencialmente elevados e, pelo efeito do aumento da reabsorção óssea (via IL-6 e RANKL), os marcadores de reabsorção óssea também se encontram elevados (CTX1). Nas lesões monostóticas, detectadas na vida adulta e com baixa taxa de crescimento, não costumam ser observadas alterações dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo.

As hiperfunções endócrinas devem ser pesquisadas ativamente desde a infância e confirmadas por dosagens laboratoriais. A piora das lesões ósseas depois que o indivíduo atinge a maturidade esquelética pode estar relacionada às hiperfunções endócrinas, particularmente o excesso de GH[17].

A detecção de mutações do gene *GNAS* por testes genéticos tem indicação bastante limitada em casos de diagnóstico duvidoso[17].

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com doença de Paget, osteossarcoma, hiperparatireoidismo, cisto ósseo simples, fibroma ossificante, fibroma não ossificante e tumor de células gigantes, entre outros[1,3,17].

Tratamento

As lesões assintomáticas e estáveis, especialmente na forma monostótica da doença, não necessitam de tratamento específico, devendo ser apenas monitorizadas. No entanto, a forma poliostótica requer acompanhamento por uma equipe multiprofissional, incluindo endocrinologista, ortopedista, psicólogo e fisiatra, e que o tratamento seja individualizado e baseado no quadro clínico específico do paciente[1,14].

Na DF monostótica craniofacial associada a deformidades, se houver necessidade de abordagem cirúrgica, recomenda-se realizá-la preferencialmente quando o indivíduo atinge a maioridade esquelética, ou seja, ao final do processo de aquisição de massa óssea que ocorre por volta dos 25 anos[26].

Na DF poliostótica craniofacial estável, recomenda-se ressecção radical, se possível e necessária, assim que o indivíduo atingir a maturidade esquelética. Caso não seja possível a ressecção radical, procede-se à ressecção parcial podendo ou não haver recrescimento da lesão óssea. Nos casos de lesão com crescimento progressivo, além da abordagem cirúrgica, é importante o controle hormonal (particularmente quando há excesso de GH) e discute-se a indicação de drogas antirreabsortivas ósseas[26].

De modo geral, a mesma abordagem é recomendada para o comprometimento ósseo nas demais regiões. No entanto, no caso dos ossos dos membros inferiores (particularmente o fêmur), por estarem sujeitos a maiores cargas mecânicas, a abordagem pode envolver tratamento cirúrgico mais precoce, antes mesmo da maturidade esquelética. O mesmo deve ser considerado para a coluna vertebral no caso de desenvolvimento de escoliose e/ou compressão de estruturas nervosas[14].

Tratamento clínico

O tratamento clínico envolve medidas gerais como a adequação do aporte de cálcio através da dieta e, quando não for possível, a utilização de suplementos à base de carbonato de cálcio, além da correção dos níveis de vitamina D tendo como meta valores acima de 30 ng/mL de 25-hidroxivitamina D. Nos casos de hipofosfatemia com evidências de raquitismo e osteomalacia, faz-se mandatória a reposição de fosfato embora não haja consenso sobre a dose a ser utilizada.

No sentido de conter o crescimento do osso displásico, inicialmente foram utilizados os bisfosfonatos. Embora as células afetadas se originem da linhagem de formação óssea, o racional do uso da terapia antirreabsortiva encontra fundamento pelo fato das células doentes ativarem a osteoclastogênese via aumento de produção de RANKL e IL-6.

A primeira descrição do uso de bisfosfonatos na DF foi feita por Liens *et al.*[27] em 1994 no tratamento de nove pacientes com doença poliostótica grave e sintomática, resultando em melhora da dor, de parâmetros radiográficos e laboratoriais. O bisfosfonato utilizado foi o pamidronato administrado via intravenosa na dose de 180 mg (60 mg/dia por três dias consecutivos) a cada seis meses por um período de 18 a 48 meses, esquema bastante difundido no tratamento da DF poliostótica. Vale lembrar que a dose deve ser ajustada de acordo com o peso em crianças.

Posteriormente, o ácido zoledrônico (AZ), bisfosfonato intravenoso mais potente que o pamidronato, tem sido proposto com uma alternativa para casos refratários à terapia com pamidronato[28] e mesmo como tratamento inicial da DF por sua posologia mais prática (dose única de 5 mg anual) e maior potência.

Em estudo recente prospectivo controlado com doses preestabelecidas e diferenciadas por faixa etária e peso de alendronato (bisfosfonato oral), em pacientes com DF poliostótica por um período de dois anos, em ciclos de seis meses de uso e seis meses de parada, mostrou-se que a droga foi eficaz na redução de marcadores ósseos de reabsorção e ganho de massa óssea, mas sem repercussão na dor e em parâmetros funcionais[29].

Considerando a raridade da doença e sua variabilidade fenotípica quanto à idade de manifestação, localização, extensão e atividade da doença óssea, e com a presença ou não de hipofosfatemia e/ou excesso de GH, diferentes esquemas de tratamento com bisfosfonatos têm sido registrados na literatura médica dificultando a avaliação da sua eficácia e a padronização de esquemas terapêuticos.

Apesar da heterogeneidade da DF e dos diferentes esquemas terapêuticos com bisfosfonatos, as principais indicações para o uso dessa classe de medicamento são: o alívio da dor, que curiosamente é mais frequente em adultos que em crianças[11,30], e a tentativa de conter a progressão da doença.

Em relação ao tempo de tratamento com bisfosfonatos, dois alertas merecem destaque. Mulheres em idade fértil utilizando bisfosfonatos devem evitar engravidar dado o potencial teratogênico da medicação. E, da mesma forma que o uso por tempo prolongado de bisfosfonato em osteoporose está associado a fraturas atípicas, o mesmo pode ocorrer em pacientes com DF, particularmente nos ossos não afetados pela doença.

Mais recentemente, uma nova opção de terapia antirreabsortiva foi proposta. Trata-se do uso do denosumabe, anticorpo inibidor do RANKL, inicialmente relatado em casos dramáticos nos quais os bisfosfonatos se mostraram ineficazes. Essa medicação mostrou-se segura tanto em adultos como em crianças e estudos randomizados controlados devem definir melhor sua posologia e eficácia[31-33].

Teoricamente, outra droga com perspectiva de ampliar o arsenal terapêutico da DF baseado em sua fisiopatologia é o tocilizumabe, inibidor do receptor da IL-6[12].

Finalmente, estudos com RNA de interferência para o silenciamento seletivo da proteína da $G_s$alfa mutada têm

sido conduzidos e se mostraram promissores para uma alternativa de tratamento[34].

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é indicado para correção de deformidades, descompressão nervosa, estabilização de fraturas patológicas e alívio da dor. O enxerto ósseo é raramente indicado e o uso de hastes intramedulares é preferível em relação às placas e parafusos sempre que possível[14]. A descompressão profilática do nervo óptico para prevenir a perda de visão não é indicada[35].

Prognóstico

O prognóstico depende da extensão e do grau de acometimento ósseo, da idade de início e presença de manifestações extraesqueléticas, sendo geralmente melhor nas formas monostóticas e pior na síndrome de McCune-Albright[3,17].

Considerações finais

- A displasia fibrosa é uma doença óssea benigna causada por mutações ativadoras pós-zigóticas no gene *GNAS* que podem afetar um (forma monostótica) ou mais ossos (forma poliostótica).
- O quadro clínico é variável, com casos assintomáticos e outros que evoluem com complicações como dor óssea, deformidades e fraturas. A forma poliostótica da doença pode estar associada com manifestações extraesqueléticas, como lesões cutâneas e endocrinopatias, caracterizando a síndrome de McCune-Albright.
- O diagnóstico é baseado principalmente nos achados clínicos e radiológicos, sendo necessária biópsia confirmatória em casos duvidosos.
- A principal indicação para o tratamento com bisfosfonatos é o alívio da dor.
- A intervenção cirúrgica pode ser necessária em casos de fraturas, deformidades e descompressão de estruturas nervosas.

Referências bibliográficas

1. DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. J Bone Joint Surg Am. 2005;87(8):1848-64.
2. Lee JS, FitzGibbon EJ, Chen YR, Kim HJ, Lustig LR, et al. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. Orphanet J Rare Dis. 2012;7 Suppl 1:S2.
3. Collins M, Riminucci M, Bianco P. Fibrous dysplasia. In: Clifford J, Rosen MD. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th ed. Ames: John Wiley & Sons; 2013. p. 786-93.
4. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22(1):55-69.
5. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med. 1991;325(24):1688-95.
6. Shenker A, Weinstein LS, Sweet DE, Spiegel AM. An activating Gs alpha mutation is present in fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79(3):750-5.
7. Idowu BD, Al-Adnani M, O'Donnell P, Yu L, Odell E, Diss T, et al. A sensitive mutation-specific screening technique for GNAS1 mutations in cases of fibrous dysplasia: the first report of a codon 227 mutation in bone. Histopathology. 2007;50(6):691-704.
8. Kuznetsov SA, Cherman N, Riminucci M, Collins MT, Robey PG, Bianco P. Age-dependent demise of GNAS-mutated skeletal stem cells and "normalization" of fibrous dysplasia of bone. J Bone Miner Res. 2008;23(11):1731-40.
9. Piersanti S, Remoli C, Saggio I, Funari A, Michienzi S, Sacchetti B, et al. Transfer, analysis, and reversion of the fibrous dysplasia cellular phenotype in human skeletal progenitors. J Bone Miner Res. 2010;25(5):1103-16.
10. Bhattacharyya N, Wiench M, Dumitrescu C, Connolly BM, Bugge TH, Patel HV, et al. Mechanism of FGF23 processing in fibrous dysplasia. J Bone Miner Res. 2012;27(5):1132-41.
11. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. Orphanet J Rare Dis. 2012;7 Suppl 1:S4.
12. Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. Orphanet J Rare Dis. 2012;7 Suppl 1:S3.
13. Chen G, Yang H, Gan M, Li X, Chen K, Nalajala B, Wang G. Polyostotic fibrous dysplasia of the thoracic spine: case report and review of the literature. Spine (Phila Pa 1976). 2011;36(22):E1485-8.
14. Stanton RP, Ippolito E, Springfield D, Lindaman L, Wientroub S, Leet A. The surgical management of fibrous dysplasia of bone. Orphanet J Rare Dis. 2012;7 Suppl 1:S1.
15. Leet, Chebli C, Kushner H, Chen CC, Kelly MH, Brillante BA, et al. Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. J Bone Miner Res. 2004;19(4):571-7.
16. Ippolito, Valentini MB, Lala R, De Maio F, Sorge R, Farsetti P. Changing Pattern of femoral deformity during growth in polyostotic fibrous dysplasia of the bone: an analysis of 46 cases. J Pediatr Orthop. Epub 2015 Apr 4.
17. Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2015. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/ (acesso 17 ago 2015).
18. Pichard DC, Boyce AM, Collins MT, Cowen EW. Oral pigmentation in McCune-Albright syndrome. JAMA Dermatol. 2014;150(7):760-3.
19. Tessaris, Corrias A, Matarazzo P, De Sanctis L, Wasniewska M, Messina MF, et al. Thyroid abnormalities in children and adolescents with McCune-Albright syndrome. Horm Res Paediatr. 2012;78(3):151-7.
20. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):1955-69.
21. Boyce AM, Glover M, Kelly MH, Brillante BA, Butman JA, Fitzgibbon EJ, et al. Optic neuropathy in McCune-Albright syndrome: effects of early diagnosis and treatment of growth hormone excess. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):E126-34.
22. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(4):1508-15.
23. Boyce AM, Chong WH, Shawker TH, Pinto PA, Linehan WM, Bhattacharryya N, et al. Characterization and management of testicular pathology in McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):E1782-90.
24. Gaujoux S, Salenave S, Ronot M, Rangheard AS, Cros J, Belghiti J, et al. Hepatobiliary and pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(1):E97-101.
25. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, Chebli C, Kelly MH, Gupta A, et al. An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone. J Bone Miner Res. 2005;20(2):219-26.
26. Bequignon E, Cardinne C, Lachiver X, Wagner I, Chabolle F, Baujat B. Craniofacial fibrous dysplasia surgery: a functional approach. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013;130(4):215-20.
27. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. Lancet. 1994;343(8903):953-4.
28. Wu D, Ma J, Bao S, Guan H. Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy for polyostotic fibrous dysplasia with severe bone destruction. Rheumatol Int. 2015;35(4):767-72.
29. Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, Kushner H, Wientroub S, Riminucci M, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):4133-40.
30. Kelly MH, Brillante B, Collins MT. Pain in fibrous dysplasia of bone: age-related changes and the anatomical distribution of skeletal lesions. Osteoporos Int. 2008;19(1):57-63.
31. Wang HD, Boyce AM, Tsai JY, Gafni RI, Farley FA, Kasa-Vubu JZ, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on human growth plates. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(3):891-7.
32. Ganda K, Seibel MJ. Rapid biochemical response to denosumab in fibrous dysplasia of bone: report of two cases. Osteoporos Int. 2014;25(2):777-82.
33. Boyce AM, Chong WH, Yao J, Gafni RI, Kelly MH, Chamberlain CE, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. J Bone Miner Res. 2012;27(7):1462-70.
34. Bhattacharyya N, Hu X, Chen CZ, Mathews Griner LA, Zheng W, Inglese J, et al. A high throughput screening assay system for the identification of small molecule inhibitors of gsp. PLoS One. 2014;9(3):e90766.
35. Amit M, Collins MT, FitzGibbon EJ, Butman JA, Fliss DM, Gil Z. Surgery versus watchful waiting in patients with craniofacial fibrous dysplasia – a meta-analysis. PLoS One. 2011;6(9):e25179.

Osteogênese Imperfeita 9

Bruno Ferraz de Souza

SUMÁRIO

Introdução

Osteogênese imperfeita (OI) é uma doença genética heterogênea caracterizada por fragilidade óssea precoce, causada por defeitos na matriz conjuntiva do osso, com incidência de um caso a cada 15 a 20 mil nascidos vivos[1,2]. Tipicamente, ela se manifesta através de múltiplas fraturas de fragilidade desde a infância, muitas vezes desde o nascimento ou mesmo intrauterinas, acompanhadas de manifestações extraesqueléticas como esclera azulada, defeitos na formação dentária (dentinogênese imperfeita), hiperelasticidade ligamentar e déficit auditivo. As fraturas de repetição podem levar a deformidades ósseas, prejuízo do crescimento estatural e limitação funcional. O espectro de gravidade da doença é bastante amplo, variando de casos graves com mortalidade perinatal a casos leves com poucas fraturas e sem comprometimento funcional.

O reconhecimento da doença é fácil quando o quadro clínico é florido, as manifestações extraesqueléticas estão presentes e há história familiar. Quando esses comemorativos estão ausentes, entretanto, a definição diagnóstica pode ser difícil. Os avanços no reconhecimento das bases genéticas e moleculares da osteogênese imperfeita vêm permitindo um melhor entendimento da fisiopatologia da doença, precisão diagnóstica e aperfeiçoamento de estratégias terapêuticas[3].

Manifestações clínicas

A principal manifestação clínica da osteogênese imperfeita é a fragilidade óssea. Há maior suscetibilidade a fraturas, principalmente aquelas resultantes de traumas de baixo impacto ou mesmo espontâneas, sem trauma associado. A consolidação das fraturas pode ser difícil, em razão da má qualidade da matriz colágena óssea, resultando em deformidades e prejuízo funcional. Na maioria dos casos as fraturas acontecem cedo, desde a infância, e o paciente chega à atenção médica por fraturas de repetição – é importante ressaltar que frente a uma criança com fraturas de repetição, a hipótese de maus-tratos deve ser considerada[4].

Nas formas mais graves de OI, com numerosas fraturas e deformidades importantes, a expectativa de vida é reduzida e apenas 20% dos casos atingem a idade adulta. A principal causa de mortalidade está relacionada a deformidades torácicas com redução da capacidade pulmonar e hipertensão de artéria pulmonar[5]. Já nos casos leves a moderados, observa-se redução do ritmo de fraturas após a puberdade, por mecanismo desconhecido, podendo ocorrer novo aumento da taxa de fraturas após a menopausa, nas mulheres, e em idade avançada nos homens.

Dada a heterogeneidade do espectro clínico de OI, procurou-se classificar os casos de acordo com características clínicas, com o objetivo de facilitar a avaliação de prognóstico, a indicação de intervenções terapêuticas e a predição de resposta a essas intervenções. A distinção entre esses tipos clínicos nem sempre é fácil, e a incorporação do diagnóstico molecular na avaliação de pacientes com OI vem tentando aprimorar essa classificação[2].

Tipos clínicos

Com o intuito de facilitar o reconhecimento da doença, Sillence et al.[6] descreveram em 1979 quatro tipos clínicos principais de OI de acordo com as manifestações clínicas mais comuns. Essa classificação clínica persiste até os dias atuais, tendo sido ampliada a até pelo menos

17 tipos em virtude do reconhecimento genético de outras formas de OI, principalmente aquelas mais raras, com padrão de herança autossômica recessiva[3,7]. Ainda são discutidas propostas para reclassificar a doença, de forma mais prática, porém não há consenso[8].

Os tipos clínicos de I a IV descritos por Sillence et al.[6], com padrão de herança autossômica dominante, têm a mesma base molecular, sendo causados por defeitos primários do colágeno tipo I. Esses quatro tipos correspondem a aproximadamente 90% dos casos de OI, sendo que OI tipo I corresponde a 50% dos casos. A numeração da classificação não é intuitiva em termos da gravidade da doença: tipo I é o mais leve, tipo II o mais grave, e os tipos III e IV intermediários, sendo que III é mais grave do que IV (I < IV < III < II). Também de herança autossômica dominante, o tipo V é caracterizado por peculiaridades radiológicas que podem facilitar seu reconhecimento, e corresponde a 5% dos casos de OI. Os cinco primeiros tipos de OI, portanto, correspondem à maioria dos casos e serão discutidos em maiores detalhes (Quadro 1).

OI tipo I é a forma leve da doença, na qual as fraturas não costumam resultar em deformidades ósseas. As fraturas se iniciam com a deambulação e diminuem após a puberdade. A esclera é geralmente azulada, e pode haver perda auditiva. Essa forma de OI decorre de defeito quantitativo no colágeno tipo I, ou seja, o colágeno é normal, porém é produzido em menor quantidade[1].

OI tipo II é letal no período intrauterino ou perinatal, comumente por insuficiência respiratória resultante de múltiplas fraturas de costelas e deformidades de caixa torácica. OI tipo III, forma mais grave dentre as crianças, é caracterizada por baixa estatura extrema e graves deformidades de membros e coluna vertebral secundárias a múltiplas fraturas. Costumam apresentar esclera azulada e dentinogênese imperfeita. Pacientes com deformidades ósseas leves a moderadas e acometimento variável da estatura são classificados como tipo IV. Os tipos II a IV são causados por alterações estruturais do colágeno tipo I, prejudicando sua estrutura terciária[9].

OI tipo V foi inicialmente descrita em um grupo de pacientes classificados clinicamente como tipo IV, com padrão de herança autossômico dominante, mas sem mutações identificadas no colágeno tipo I. O acometimento ósseo é moderado a grave, e esses pacientes apresentam uma tríade de peculiaridades radiológicas: calcificação da membrana interóssea do antebraço, tendência a formação de calos ósseos hiperplásicos, e bandas metafisárias radiodensas[10].

Esses cinco tipos correspondem a aproximadamente 95% do casos de OI. Os demais tipos, em sua maioria de herança autossômica recessiva, são bastante raros e serão rapidamente abordados a seguir no tópico "Genética e fisiopatologia", quando forem discutidos os defeitos moleculares associados.

Manifestações extraesqueléticas

As manifestações mais tipicamente associadas a osteogênese imperfeita são a esclera azulada e a dentinogênese imperfeita[5]. O achado de esclera azulada ou acinzentada não é patognomônico de OI, uma vez que crianças (e alguns adultos) saudáveis podem apresentar essa característica. A dentinogênese imperfeita corresponde a um defeito do desenvolvimento dentário caracterizado por dentes descoloridos (amarelados ou acinzentados), translúcidos e frágeis, mais propensos a queda. Nos pacientes com OI, esse defeito da formação dentária é mais marcante na primeira dentição e pode ser discreto nos dentes permanentes.

A perda auditiva associada a OI é progressiva e pode decorrer de déficit condutivo, neurossensorial ou misto. Geralmente se manifesta com o envelhecimento, sendo rara nas primeiras duas décadas de vida, embora alterações audiométricas sutis já estejam presentes em crianças e adolescentes com OI[1]. Aproximadamente 50% dos

Quadro 1. Principais características clínicas dos cinco tipos clínicos mais frequentes de osteogênese imperfeita

	Características clínicas mais marcantes
OI tipo I (leve)	Fraturas de início pós-natal, com melhora após puberdade Estatura quase normal Esclera azulada persiste a vida toda Perda auditiva pode ocorrer; dentição é geralmente normal
OI tipo II (letal)	Múltiplas fraturas intrauterinas Letal na fase gestacional ou perinatal
OI tipo III (progressiva com deformidades)	Quadro progressivo de início intrauterino; dezenas a centenas de fraturas durante a vida Deformidades e baixa estatura extrema; escoliose; face triangular Esclera azul ou cinza, perda auditiva, dentinogênese imperfeita Insuficiência respiratória e *cor pulmonale*
OI tipo IV (moderada)	Diagnóstico ao nascimento ou pré-escolar; diversas fraturas por ano, com melhora após puberdade Encurvamento de ossos longos; baixa estatura final Dentinogênese imperfeita em geral presente; esclera variável
OI tipo V	Tríade de achados típicos: banda metafisária radiodensa, formação de calo hipertrófico em sítios de fratura ou abordagem cirúrgica e calcificação da membrana interóssea do antebraço Dentição normal; esclera variável

adultos com OI com mais de 50 anos têm perda auditiva clinicamente manifesta. Pode haver fixação do estribo como na otosclerose, razão pela qual o procedimento de estapedectomia parece ser uma opção terapêutica eficaz[11].

As manifestações extraesqueléticas cardiopulmonares são a causa mais comum de morbimortalidade nos pacientes com OI. Nos casos graves, são comuns pneumonias de repetição na infância e insuficiência cardíaca direita nos adultos. O comprometimento respiratório é atribuído a alterações esqueléticas da caixa torácica (escoliose, deformidades de costelas) e também a alterações do colágeno pulmonar. De maneira análoga, alterações do colágeno no tecido cardiovascular justificam a maior ocorrência de insuficiência valvar, dilatação de raiz aórtica, e defeitos septais atriais e ventriculares em pacientes com OI[9]. Por fim, podem ocorrer macrocefalia, hidrocefalia e invaginação basilar com repercussões neurológicas, justificando vigilância com ressonância magnética e conduta neurocirúrgica nos casos mais graves.

Genética e fisiopatologia

A osteogênese imperfeita decorre de defeitos inatos da matriz conjuntiva óssea. O primeiro defeito identificado foi no colágeno tipo I, a proteína mais abundante nos ossos. Posteriormente, foram identificados defeitos em proteínas envolvidas no processamento, exportação e incorporação do colágeno na matriz óssea, mas também em proteínas cuja funções na homeostase da matriz ainda não estão completamente esclarecidas. Assim, o conceito de OI como uma doença diretamente ou indiretamente causada por alterações do colágeno tipo I ósseo vem evoluindo para acompanhar a crescente identificação de novos defeitos moleculares associados à doença (Tabela 1).

O colágeno tipo I é formado a partir de pró-colágeno, um heterotrímero composto por duas cadeias – pró-alfa-1 e uma pró-alfa-2. O aminoácido glicina é obrigatório a cada três resíduos para permitir a estrutura espacial da tripla hélice[9]. Mutações que alteram quantidade ou estrutura de colágeno tipo I causam os tipos I a IV de OI, de herança autossômica dominante. Mais de 1.500 mutações nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, que codificam as cadeias alfa-1 e alfa-2 do colágeno tipo I, já foram identificadas.

OI tipo I decorre de defeito quantitativo no colágeno tipo I devido a mutação *nonsense* no gene *COL1A1*, deflagrando mecanismos de controle de qualidade de mRNA e resultando na produção de aproximadamente metade da quantidade de cadeias alfa-1[1]. Os tipos II a IV são causados por alterações estruturais do colágeno tipo I (mutações *missense* e deleções), mais frequentemente por substituição de glicina (80%) ou alteração de *splicing* (20%)[2]. A substituição da glicina prejudica a formação da tripla hélice, modificando sua estrutura terciária e consequentemente prejudicando a secreção e o processamento do colágeno. A formação de cadeias defeituosas de colágeno no retículo endoplasmático ativa respostas de controle de qualidade que resultam em estresse local e apoptose celular. Além disso, a alteração da composição

Tabela 1. Classificação molecular da osteogênese imperfeita

Tipo	Herança	Gene	Mecanismo	Fenótipo
I	AD	COL1A1 (*nonsense*)	Alteração quantitativa do colágeno I	Leve
II	AD	COL1A1 (*missense*) COL1A2 (*missense*)	Alteração qualitativa do colágeno I	Letal perinatal
III	AD			Grave, com deformidades
IV	AD			Moderado
V	AD	IFITM5	Defeito de mineralização?	Moderado, tríade típica
VI	AR	SERPINF1	Defeito de mineralização	Moderado a grave
VII	AR	CRTAP	Defeitos na 3-hidroxilação do colágeno	Grave a letal
VIII	AR	LEPRE1		Grave a letal
IX	AR	PPIB		Moderado a letal
X	AR	SERPINH1	Defeitos de chaperonas	Grave
XI	AR	FKBP10		Grave, com deformidades (síndrome de Bruck)
XII	AR	SP7	Defeito na regulação transcricional	Moderado
XIII	AR	BMP1	Defeito na clivagem do C-propeptídio	Grave (alguns com alta densidade mineral óssea)
XIV	AR	TMEM38B	Defeito em canal de cátion	Moderado a grave
XV	AR/AD	WNT1	Defeito na via Wnt	Moderado com deformidades (AR); leve, osteoporose precoce (AD)
n/c	AR	CREB3L1	Estresse de retículo endoplasmático?	Grave
n/c	LigX	PLS3	Defeito de osteócito?	Leve, osteoporose precoce

AD, herança autossômica dominante; AR, herança autossômica recessiva; n/c, não classificado; LigX, herança ligada ao X. Fonte: adaptado de Marini e Blissett[5], Lindahl et al.[7] e Van Dijk e Sillence[8].

proteica da matriz extracelular perturba a interação entre as fibrilas, a mineralização e a sinalização entre osteócitos, osteoblastos, osteoclastos e matriz[9].

Apesar da distinção fenotípica clara entre defeitos quantitativos e qualitativos do colágeno tipo I, a fraca correlação entre genótipo e fenótipo na maioria das mutações de *COL1A1* e *COL1A2* não permite prever a evolução clínica dos pacientes em virtude das alterações moleculares encontradas[7]. Fenótipos variados já foram descritos para uma mesma mutação, até mesmo entre membros de uma mesma família, indicando que elementos modificadores – ainda desconhecidos – têm importante papel na expressão fenotípica.

OI tipo V decorre de uma mutação heterozigótica recorrente na região 5' não traduzida do gene *IFITM5*, que codifica uma proteína transmembrana expressa nos osteoblastos e potencialmente está envolvida no controle da mineralização[12]. Acredita-se que essa mutação cause até 5% de todos os casos de OI, mas o mecanismo molecular pelo qual a alteração de IFITM5 resulta em OI ainda não está claro. Defeito na mineralização também é o mecanismo aventado para OI tipo VI, que decorre de raras mutações homozigóticas no gene *SERPINF1* (herança autossômica recessiva), codificando uma proteína com alta afinidade por colágeno tipo I, mas com mecanismo ainda desconhecido de participação no processo de biomineralização.

O mecanismo molecular dos tipos mais raros de OI com herança autossômica recessiva reside principalmente no processamento e na formação da estrutura helicoidal do colágeno[3]. Os tipos VII, VIII e IX estão relacionados a mutações de três proteínas que compõem o complexo enzimático 3-propil-hidroxilase, responsável pela hidroxilação de resíduos prolina do colágeno, codificadas respectivamente pelos genes *CRTAP, LEPRE1* e *PPIB*. Essas mutações resultam em quadro clínico bastante semelhante aos tipos II e III de Sillence, com fragilidade óssea grave, fraturas desde o nascimento, alto índice de mortalidade e grande comprometimento de estatura. Os tipos X e XI de OI têm apresentação clínica de moderada a grave e estão relacionados a mutações dos genes *SERPINH1* e *FKBP10*, respectivamente, que codificam chaperonas, proteínas responsáveis pelo dobramento da estrutura de tripla hélice do colágeno.

Raras mutações do gene *SP7*, que codifica um fator de transcrição envolvido na diferenciação osteoblástica, levam a um quadro clínico semelhante a OI e foram classificadas como OI tipo XII. Já OI tipo XIII decorre de mutação do gene *BMP1*, que codifica a proteína responsável pela clivagem do C-propeptídio do pró-colágeno tipo I, levando a quadro clínico de deformidades ósseas, hiperflexibilidade articular e prejuízo de massa óssea. Dois tipos mais raros de OI chamam a atenção por não apresentarem herança autossômica recessiva: OI tipo XV por mutações no gene *WNT1*, que quando presentes em heterozigose estão associadas a fenótipo mais leve (osteoporose de início precoce), e mutações no gene *PLS3*, com herança ligada ao X (Tabela 1).

Apesar do reconhecimento de todos esses defeitos genéticos na gênese de OI, ainda não está completamente elucidado o mecanismo pelo qual alterações do colágeno interferem com a remodelação óssea e que justifique o grave defeito de quantidade e qualidade do osso na doença. A sobreposição da manifestação clínica de mutações em diversos genes sugere vias fisiopatológicas moleculares comuns, principalmente aquelas envolvidas na comunicação entre a matriz e as células ósseas[13].

Diagnóstico

O diagnóstico de osteogênese imperfeita é clínico e se baseia nas manifestações já descritas, principalmente na ocorrência de múltiplas fraturas desde a infância. Não existem critérios diagnósticos mínimos definidos, dada a heterogeneidade da apresentação dos diversos tipos da doença. O diagnóstico de OI é mais facilmente definido em indivíduos com história familiar positiva ou com diversos comemorativos (esclera azulada, dentinogênese imperfeita, perda auditiva), mas pode ser difícil se não houver familiares afetados e a história de fragilidade óssea não estiver associada às manifestações extraesqueléticas típicas.

A definição diagnóstica pode ser obtida com precisão por meio da análise molecular. O diagnóstico molecular de OI pode ser feito pela análise da quantidade e estrutura do pró-colágeno tipo 1 produzido a partir de culturas de fibroblastos provenientes de biópsia cutânea ou por meio da pesquisa de mutações em genes relacionados à doença por sequenciamento gênico[2]. Infelizmente, essas metodologias não estão amplamente implementadas em nosso meio. Mesmo quando disponíveis, o diagnóstico molecular de OI é desafiador: a cultura de fibroblastos de pele é um teste diagnóstico invasivo e exige ao redor de dez semanas para obtenção de resultados, e o sequenciamento gênico por técnicas convencionais é laborioso em virtude do tamanho da sequência codificante dos genes candidatos. Há que se ressaltar, ainda, que o achado de uma mutação confirma o diagnóstico de OI, mas que a ausência de mutação não o afasta, uma vez que pode se tratar de variante em gene ainda desconhecido e não avaliado.

Na ausência de diagnóstico molecular, o diagnóstico clínico permite manejo adequado do paciente, sob vigilância de manifestações clínicas que possam surgir com a evolução. O diagnóstico diferencial inicial nesses casos deve considerar maus-tratos, osteoporose idiopática juvenil e outras síndromes genéticas que se manifestem com fragilidade óssea[4].

Exames complementares

A investigação imagenológica de OI é feita com radiografias simples e densitometria óssea (DXA). Em radiografia, há osteopenia difusa e sequelas das múltiplas fraturas. Os ossos longos se apresentam com as corticais afiladas e podem haver deformidades, principalmente nos membros inferiores. As vértebras apresentam compressões centrais e a escoliose é uma complicação frequente. A radiografia de

crânio pode revelar ossos wormianos. Na suspeita de OI tipo V, a radiografia dirigida pode revelar as alterações típicas: calo ósseo hipertrófico, bandas radiodensas metafisárias e calcificação da membrana interóssea do antebraço.

A densitometria óssea por DXA na coluna lombar (L1-L4) é bastante útil na avaliação inicial e no seguimento de pacientes com OI. Há boa correlação entre o Z-score e a gravidade da doença: no tipo I, o Z-score costuma estar entre –1 e –2, no tipo IV entre –2 e –4, e no tipo III entre –3 e –6[2]. A avaliação densitométrica do fêmur é complicada em crianças, em virtude da mudança evolutiva da geometria do fêmur proximal com o crescimento, e também em adultos com OI por ser um sítio frequente de fraturas e, consequentemente, de placas e hastes metálicas. O antebraço pode ser avaliado para seguimento evolutivo, já que fraturas de membros superiores são mais raras. Ainda para o seguimento de crianças e a adolescentes com OI, a densitometria de corpo inteiro excluindo-se a cabeça (subtotal) pode ser útil, a despeito dos frequentes artefatos metálicos[4].

Não há alteração laboratorial típica de OI, e em geral a avaliação bioquímica do metabolismo ósseo e mineral é normal. É importante lembrar que os marcadores da remodelação óssea podem estar elevados após fratura recente. É prudente se avaliar a calciúria de 24 horas uma vez que indivíduos com OI podem ter hipercalciúria e maior propensão a nefrolitíase.

A biópsia óssea não é necessária para o diagnóstico, e em geral não oferece elementos adicionais para o manejo do paciente. No que tange às manifestações extraesqueléticas, estão indicados avaliação odontológica e audiométrica, ecocardiograma na presença de sintomas, e ressonância magnética de crânio na suspeita de platibasia e invaginação basilar.

Tratamento

Os principais objetivos do tratamento de OI são garantir capacidade funcional e de deambulação, e minimizar a dor. Para tanto, é fundamental que haja tratamento ortopédico adequado das fraturas, prevenindo e corrigindo as deformidades ósseas, além de suporte contínuo de fisioterapia e reabilitação[9]. O tratamento oportuno das fraturas e medidas de reabilitação são os principais determinantes do desempenho funcional e da independência do indivíduo com OI. Atividades físicas supervisionadas, com o intuito de melhorar a força muscular e o condicionamento aeróbico, devem ser estimuladas. Natação e hidroginástica são boas opções, ao passo que atividades com impacto devem ser evitadas.

Medidas gerais de prevenção da saúde óssea devem ser estimuladas, como ingestão adequada de cálcio e exposição solar para suficiência em vitamina D. A suplementação de cálcio e vitamina D pode ser utilizada quando necessária, com o cuidado de vigiar a calciúria, já que alguns pacientes com OI tendem a ser hipercalciúricos.

Com o crescimento e envelhecimento, pacientes com OI tendem a ganhar peso, principalmente pela limitação da mobilidade, a qual dificulta o gasto energético. Já se observou que após o início do tratamento com bisfosfonatos, crianças com OI apresentam aumento de peso[1], talvez por aumento de apetite secundário ao controle da dor. Sendo assim, é importante orientar hábitos de vida saudável desde a infância, monitorar o ganho de peso durante o acompanhamento e tratar oportunamente a obesidade. Esta pode ter consequências devastadoras nos pacientes com OI como maior dificuldade para deambulação e funcionalidade, e agravamento da fragilidade óssea.

Não existe até o momento terapia medicamentosa especificamente dirigida para a fisiopatologia de OI. As alternativas existentes, que serão discutidas a seguir, são efetivas em melhorar a resistência óssea e mitigar a dor, mas não são capazes de reverter a alteração da matriz colágena óssea[7]. Espera-se que o melhor entendimento da fisiopatologia da OI permita que terapias específicas sejam delineadas. Por exemplo, há perspectivas de terapias de silenciamento gênico, transformando quadros de OI tipos III e IV em tipo I, mas ainda restritas a pesquisa experimental.

Além do tratamento da fragilidade óssea, deve-se atentar para e tratar as manifestações extraesqueléticas quando necessário. A estapedectomia pode ajudar a reverter, pelo menos parcialmente, o déficit auditivo[11]. Abordagens neurocirúrgicas podem ser necessárias caso haja invaginação basilar. Acompanhamento odontológico e cardiológico também podem ser necessários.

Terapia medicamentosa

O intuito do tratamento medicamentoso em OI é melhorar a resistência óssea e mitigar a dor. O esquema terapêutico ideal, portanto, seria capaz de controlar a dor, aumentar a densidade mineral óssea e reduzir fraturas. Até o momento, infelizmente, nenhuma droga ou combinação de drogas se mostrou capaz de alcançar esses três objetivos de forma inequívoca.

Bisfosfonatos

Bisfosfonatos têm sido utilizados no tratamento medicamentoso de OI desde a década de 1980. Em comparação a controles históricos, o uso de bisfosfonatos foi relacionado a diversos parâmetros positivos: melhora da dor óssea, sensação de bem-estar, maior altura final atingida, aumento da força muscular, melhora da massa óssea em coluna e ossos longos, e redução aparente da taxa de fraturas[1,5,14]. Entretanto, faltam estudos clínicos randomizados placebo-controlados demonstrando o efeito claro da terapia antirreabsortiva com bisfosfonatos na prevenção de fraturas em pacientes com OI[9]. Metanálises dos poucos estudos disponíveis não identificam efeito protetor dos bisfosfonatos em fraturas de maneira conclusiva[15].

A opção por bisfosfonatos intravenosos se justifica pela garantia de aderência, padronizando-se o uso de pamidronato ou ácido zoledrônico. A Tabela 2 mostra o esquema terapêutico padronizado pelo grupo do Shriners Hospital de Montreal, seguido pela maioria dos centros

Quadro 2. Tratamento medicamentoso com bisfosfonatos intravenosos

	Faixa etária	Dose inicial*	Frequência
Pamidronato (dose máxima: 60 mg/dia)	<2 anos	0,5 mg/kg/dia, infusão em 4 horas, por 3 dias consecutivos	A cada 2 meses
	2 a 3 anos	0,75 mg/kg/dia, infusão em 4 horas, por 3 dias consecutivos	A cada 3 meses
	>3 anos	1 mg/kg/dia, infusão em 4 horas, por 3 dias consecutivos	A cada 4 meses
Ácido zoledrônico (dose máxima: 5 mg)	>2 anos	0,05 mg/kg, infusão única em 45 minutos	A cada 6 meses

*Esquema terapêutico baseado nas doses plenas (primeiros anos de tratamento) de acordo com o protocolo de Montreal[1,14]. A duração ideal do tratamento de osteogênese imperfeita não está definida e deve ser sempre individualizada. Alguns especialistas recomendam tratamento com bisfosfonatos por apenas 2 a 3 anos[2], enquanto outros sugerem que o tratamento deva ser mantido até o final do crescimento linear, em dose reduzida[14].

de referência em OI no mundo[14]. Bisfosfonatos orais, como risedronato[16], também podem ser efetivos se drogas intravenosas não estiverem disponíveis.

O uso de bisfosfonatos em crianças não é isento de preocupações. Potenciais riscos inicialmente aventados incluíam: supressão do crescimento longitudinal, interferência com modelagem óssea, acúmulo de microfraturas, prejuízo na consolidação de fraturas, atraso na erupção dentária e prejuízo da saúde reprodutiva. A maioria dessas preocupações foi afastada pela experiência cumulativa com o uso de bisfosfonatos em OI[1]. Permanece a preocupação com o acúmulo de microfraturas e com potencial atraso na consolidação de osteotomia; ainda assim, acredita-se que os benefícios no controle da dor e melhora da massa óssea suplantem esses efeitos adversos.

Sugere-se que o tratamento com bisfosfonatos seja interrompido por pelo menos quatro meses após cirurgia ortopédica (osteotomia e fusão vertebral) para facilitar a consolidação[14]. É importante alertar as pacientes para que não engravidem durante o tratamento com bisfosfonatos, e monitorizar a calcemia em todos os pacientes em tratamento a fim de se evitar hipocalcemia.

Critérios para se indicar o início do tratamento com bisfosfonatos não estão universalmente definidos[17]. O protocolo clínico e a diretriz terapêutica de 2013 do Ministério da Saúde recomendam o uso em crianças que apresentem três ou mais fraturas ao ano e baixa densidade mineral óssea. Geralmente, o tratamento é instituído em crianças a partir de dois anos de idade, embora em centros de referência ele possa ser aplicado antes disso. Os efeitos colaterais do uso prolongado de bisfosfonatos já foram discutidos em outros capítulos; ressalte-se que já se descreveu fratura atípica de fêmur em crianças e adultos com OI em tratamento antirreabsortivo[18].

A duração ideal do tratamento com bisfosfonatos em OI ainda é bastante debatida e controversa. A maioria dos estudos mostra que não há benefício adicional após 4 a 5 anos de uso, sendo que alguns apontam que após dois anos de uso já não há vantagem[15]. Alguns autores defendem a manutenção do tratamento até o final do crescimento linear (puberdade), com redução da dose após os cinco primeiros anos de uso ou após se alcançar Z-score superior a –2[1,14]. Outros especialistas, entretanto, recomendam a suspensão completa do tratamento após 2 a 3 anos, seguida de vigilância[2].

Por fim, a evidência fundamentando o tratamento de adultos com OI com bisfosfonatos é escassa, e restam muitas dúvidas sobre o momento de reintrodução da droga e a duração do tratamento[7,15]. O tratamento na fase adulta deve ser sempre individualizado.

Perspectivas medicamentosas

Já se mostrou o benefício do uso de hormônio de crescimento recombinante (rGH) em crianças com OI tipos I e IV, que poderiam assim alcançar maior altura final e apresentar maior ganho de massa óssea em coluna lombar[2].

A terapia anabólica óssea com teriparatida também pode ter efeito benéfico. O tratamento de adultos com OI com teriparatida resultou em aumento da massa óssea em coluna lombar e fêmur e melhora de parâmetros indiretos de resistência óssea em coluna vertebral, principalmente em pacientes com OI tipo I[19]. De maneira análoga, especula-se que os inibidores de esclerostina em desenvolvimento (romosozumab, blosozumab), com efeito anabólico potente, também possam ser eficazes no futuro.

Relatos de caso sugerem que o agente antirreabsortivo denosumabe, inibidor do RANKL, seja uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento de OI[20], mas não há a essa altura resultados publicados de estudos clínicos randomizados controlados por placebo.

Considerações finais

- A osteogênese imperfeita é uma doença genética heterogênea, cujo diagnóstico clínico nem sempre é fácil. A fragilidade óssea é marcante e pode resultar em deformidades, limitação de deambulação e prejuízo funcional, razão pela qual tratamento ortopédico e de reabilitação são fundamentais.
- A terapia medicamentosa com bisfosfonatos não é capaz de reverter a gênese da doença, mas pode mitigar a dor e aumentar a massa óssea, potencialmente contribuindo para redução do ritmo de fraturas. A duração ideal dessa terapia, entretanto, não está clara e deve ser individualizada para se evitar efeitos colaterais de uso prolongado de antirreabsortivos.
- O seguimento de adultos com OI deve atentar à evolução da massa óssea com o envelhecimento, e o tratamento com terapia antirreabsortiva deve ser individua-

lizado. Manifestações extraesqueléticas como perda auditiva e prejuízo da função cardiopulmonar requerem vigilância nesses indivíduos.

- Espera-se que o crescente conhecimento dos mecanismos moleculares fisiopatológicos em OI resultem em maior precisão diagnóstica e melhores opções terapêuticas no futuro.

Referências bibliográficas

1. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2004;363(9418):1377-85.
2. Marini JC. Osteogenesis imperfecta. In: Rosen C. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th ed. Ames, EUA: John Wiley & Sons; 2013. p. 822-9.
3. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):3095-103.
4. Boyce AM, Gafni RI. Approach to the child with fractures. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1943-52.
5. Cundy T. Recent advances in osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int. 2012;90(6):439-49.
6. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-16.
7. Lindahl K, Langdahl B, Ljunggren Ö, Kindmark A. Treatment of osteogenesis imperfecta in adults. Eur J Endocrinol. 2014;171(2):R79-90.
8. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Am J Med Genet A. 2014;164A(6):1470-81.
9. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(9):540-57.
10. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. J Bone Miner Res. 2000;15(9):1650-8.
11. Vincent R, Wegner I, Stegeman I, Grolman W. Stapedotomy in osteogenesis imperfecta: a prospective study of 32 consecutive cases. Otol Neurotol. 2014;35(10):1785-9.
12. Semler O, Garbes L, Keupp K, Swan D, Zimmermann K, Becker J, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. Am J Hum Genet. 2012;91(2):349-57.
13. Grafe I, Yang T, Alexander S, Homan EP, Lietman C, Jiang MM, et al. Excessive transforming growth factor – signaling is a common mechanism in osteogenesis imperfecta. Nat Med. 2014;20(6):670-5.
14. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH, Rauch F. Intravenous bisphosphonate therapy of young children with osteogenesis imperfecta: skeletal findings during follow up throughout the growing years. J Bone Miner Res. Epub 2015 Jun 8.
15. Brizola E, Shapiro JR. Bisphosphonate treatment of children and adults with osteogenesis imperfecta: unanswered questions. Calcif Tissue Int. 2015;97(2):101-3.
16. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;382(9902):1424-32.
17. Shapiro JR, Sponsellor PD. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. Curr Opin Pediatr. 2009;21(6):709-16.
18. Manolopoulos KN, West A, Gittoes N. The paradox of prevention--bilateral atypical subtrochanteric fractures due to bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):871-2.
19. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. J Clin Invest. 2014;124(2):491-8.
20. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, Schoenau E, Semler O. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:145.

10 Diagnóstico por Imagem nas Doenças Ósseas

Marcelo Bordalo Rodrigues
Luiz Fernando Vitule
Mariana Ortega Perez
Rosa Maria Rodrigues Pereira

SUMÁRIO

Acromegalia e gigantismo

Acromegalia e gigantismo são secundários a um aumento crônico da secreção do hormônio de crescimento (GH). Essa hipersecreção ocorre mais frequentemente por consequência de um adenoma hipofisário. Se ocorrer durante a fase de crescimento ósseo, o indivíduo desenvolve gigantismo e, se ocorrer na fase adulta, ele desenvolve acromegalia.

Fisiopatologia

O GH age sobre a cartilagem de crescimento, e seu papel principal é o crescimento longitudinal do osso (ossificação endocondral). O aumento da produção de GH na infância/adolescência leva ao gigantismo. Após o fechamento das cartilagens de crescimento, ocorre hipertrofia das cartilagens hialinas, crescimento em largura dos ossos tubulares (estimulação da ossificação membranosa) e hiperplasia dos tecidos conjuntivos[1].

Características radiológicas

Os principais sinais radiológicos do gigantismo/acromegalia são:

- Hipertrofia de tecidos moles com predomínio em mãos e pés. Pode ser quantificada no terço médio das falanges proximais ou nos coxins plantares (Figura 1). De modo geral, um coxim plantar é considerado aumentado quando supera 21 mm. Esses parâmetros não são mais utilizados como critérios diagnósticos devido às grandes variações interindividuais e ao grande desenvolvimento das dosagens bioquímicas. No entanto, mesmo sendo discutível, a medida da hipertrofia de tecidos moles pode ser utilizada na avaliação do seguimento terapêutico[2-5].
- Hipertrofia óssea: observa-se hipertrofia dos tufos falângicos (aspecto em "âncora"), espessamento cortical e desenvolvimento de osteófitos e entesófitos (Figura 2). Também se observa aumento do diâmetro anteroposterior dos corpos vertebrais. No crânio, ocorre aumento da mandíbula, espessamento das tábuas externa e interna e hiperostose frontal interna[6-9].
- Alargamento das interlinhas articulares: hipertrofia das cartilagens articulares com consequente aumento dos espaços articulares. Todas as articulações podem ser acometidas, em especial as metacarpofalangeanas e o joelho (Figura 2). Também pode-se observar um aumento na altura dos discos intervertebrais[6,8,9].
- Artropatias degenerativas: tardiamente, pode haver degeneração da cartilagem, semelhante à artrose.

Hiperparatireoidismo/osteodistrofia renal

Classificação

Classicamente, o hiperparatireoidismo é dividido em três tipos[10,11]:

Figura 1. Acromegalia. Radiografia simples em perfil do calcâneo demonstra aumento do diâmetro do coxim gorduroso plantar.

Figura 2. Acromegalia. Raio X simples da mão demonstra hipertrofia óssea dos tufos falangeanos distais, com aspecto em "âncora de navio" (setas brancas). Também se observa um aumento do espaço articular metacarpofalangeano do segundo raio (seta preta), secundário a uma hipertrofia da cartilagem. Existem leves aumentos das espessuras das demais articulações metacarpofalangeanas, porém em menor grau. Também é possível se observar um aumento de partes moles no primeiro e no segundo dedo.

- Primário: hipersecreção de paratormônio (PTH) causada por uma disfunção primária das glândulas paratireoides.
- Secundário: hipersecreção de PTH causada por uma hipocalcemia prolongada devida a uma deficiência vitamínica e cálcica que, por sua vez, pode ser causada por uma insuficiência renal crônica ou má absorção intestinal.
- Terciário: pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) ou estados avançados de má absorção intestinal que desenvolvem uma função autônoma da glândula paratireoide, com consequente hipercalcemia.

Radiologia

Os sinais radiológicos do hiperparatireoidismo incluem reabsorção óssea e tumor marrom[6,9,11-20]. A reabsorção óssea ocorre mais frequentemente nas mãos, podendo apresentar diversos aspectos:

- Subperiosteal: acomete mais frequentemente os tufos falângicos (acrosteólise), o aspecto radial das falanges médias (especialmente o segundo quirodáctilo) e o aspecto medial e proximal dos ossos longos (Figura 3).
- Intracortical: estrias longitudinais radiolucentes, especialmente no segundo metacarpo.
- Endosteal: erosões na face profunda da cortical.
- Subcondral: acomete principalmente as articulações do esqueleto axial, sobretudo as articulações sacroilíacas, acromioclaviculares, esternoclaviculares e os platôs vertebrais. Existe uma predileção pela porção ilíaca (no caso do acometimento sacroilíaco) e pela porção clavicular (no caso da acromioclavicular). A reabsorção geralmente é simétrica quando a articulação esternoclavicular é acometida. O esqueleto apendicular também é acometido, especialmente o quadril (Figura 4).

Figura 3. Hiperparatireoidismo primário. Reabsorção subperiosteal (setas) predominando nas bordas radiais das falanges médias do segundo e do terceiro quirodáctilos. Também se observam reabsorções ósseas intracorticais e endosteais nas falanges proximais e acrosteólise nos tufos falangeanos distais.

Figura 4. Hiperparatireoidismo primário. Reabsorção óssea subcondral no aspecto interno da cabeça femoral (seta preta). Também se observa reabsorção óssea na tuberosidade isquiática (seta branca), correspondendo à origem dos isquiotibiais (êntese).

■ Trabecular: presente nas formas mais severas da doença. Radiologicamente, as traves ósseas apresentam-se espessadas. No crânio, existe a perda de delimitação entre as tábuas externa, interna e a díploe, resultando no clássico aspecto de "sal e pimenta" (Figura 5).

■ Metafisária: a reabsorção metafisária ocorre junto à cartilagem de crescimento, dando a ela um aspecto de alargamento. Essa reabsorção pode favorecer a formação de epifisiólise.

■ Êntese: frequente nas tuberosidades, nos ramos púbicos, no olécrano e no calcâneo (Figura 4).

O tumor marrom é um pseudotumor constituído de tecido fibrovascular e depósitos de hemossiderina. Acomete preferencialmente o esqueleto axial, especialmente o crânio, a mandíbula, as costelas e a bacia, mas também pode acometer o esqueleto apendicular, em especial o fêmur. Radiologicamente, apresenta-se como uma lesão lítica bem delimitada, excêntrica e pode apresentar aspecto expansivo e cístico pela ressonância magnética (RM). Com a ressecção do adenoma da paratireoide, os tumores marrons podem demonstrar regressão com esclerose (Figuras 6 e 7).

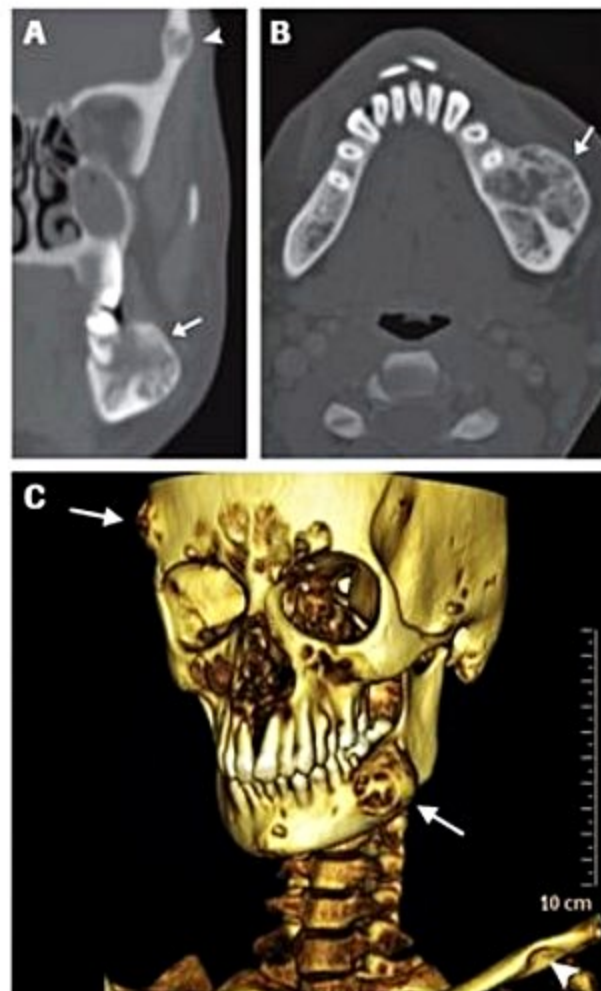
Na osteodistrofia renal, ou seja, na osteopatia secundária a uma insuficiência renal crônica, o hiperparatireoidismo secundário possui algumas características particulares, se comparado com a disfunção primária da glândula paratireoide. A seguir, estão descritos os outros sinais imagenológicos da osteodistrofia renal[6,9,11,16,17,21-26]:

■ Hiperparatireoidismo secundário: com reabsorção óssea semelhante à observada no hiperparatireoidismo primário; osteoesclerose mais frequente que no hiperparatireoidismo primário, observada comumente no esqueleto axial, onde se notam bandas escleróticas nos platôs vertebrais superior e inferior (Figura 8); e tumor marrom mais raro que no hiperparatireoidismo primário.

■ Osteomalacia: aparecimento de pseudofraturas de Looser.

■ Fraturas por insuficiência: também podem ocorrer após o transplante renal. São comuns no anel pélvi-

■ **Figura 5.** Hiperparatireoidismo primário. Radiografia em perfil do crânio mostra alteração textural do trabeculado ósseo esponjoso, caracterizando o clássico aspecto em "sal e pimenta", indicando uma reabsorção do trabeculado ósseo esponjoso.

■ **Figura 6.** Hiperparatireoidismo primário – tumor marrom. Lesões líticas insuflativas, bem delimitadas, localizadas nos terços distais da falange proximal do 2º dedo e do 3º metacarpo (setas). Também se observa uma reabsorção subperiosteal da borda radial da falange medial do 2º dedo (cabeça de seta), típica do hiperparatireoidismo.

■ **Figura 7.** Hiperparatireoidismo primário – tumor marrom. Imagens de tomografia computadorizada com reconstruções nos planos coronal (A) e axial (B) demonstram lesões líticas insuflativas, bem delimitadas, localizadas na mandíbula (seta) e no osso temporal (cabeça de seta). Existe algum grau de esclerose no interior das lesões, caracterizando um estágio de involução após a retirada cirúrgica do adenoma de paratireoide; (C) reconstrução tridimensional do exame de TC do crânio demonstra os tumores marrons no osso temporal direito e mandíbula esquerda (setas). Também se observa uma reabsorção óssea no local da inserção do ligamento coracoclavicular na superfície inferior da clavícula esquerda (cabeça de seta), bastante sugestiva de hiperparatireoidismo.

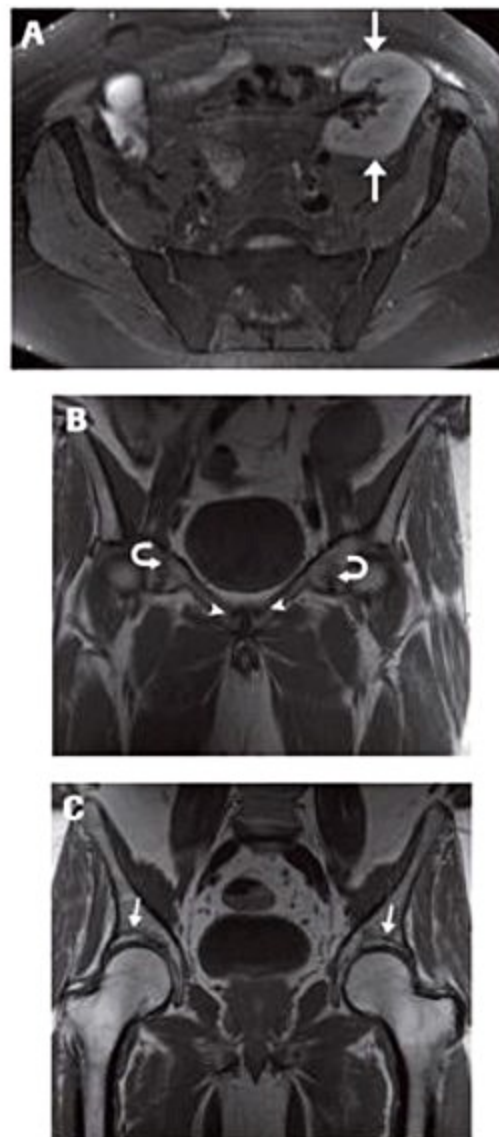
■ **Figura 8.** Osteodistrofia renal – esclerose vertebral. Bandas escleróticas paralelas aos platôs vertebrais superior e inferior, dando o clássico aspecto de "camisa de jogador de rugby".

co, especialmente nas asas sacrais, nos ramos iliopúbicos, isquiopúbicos e junto à sínfise púbica (Figura 9).

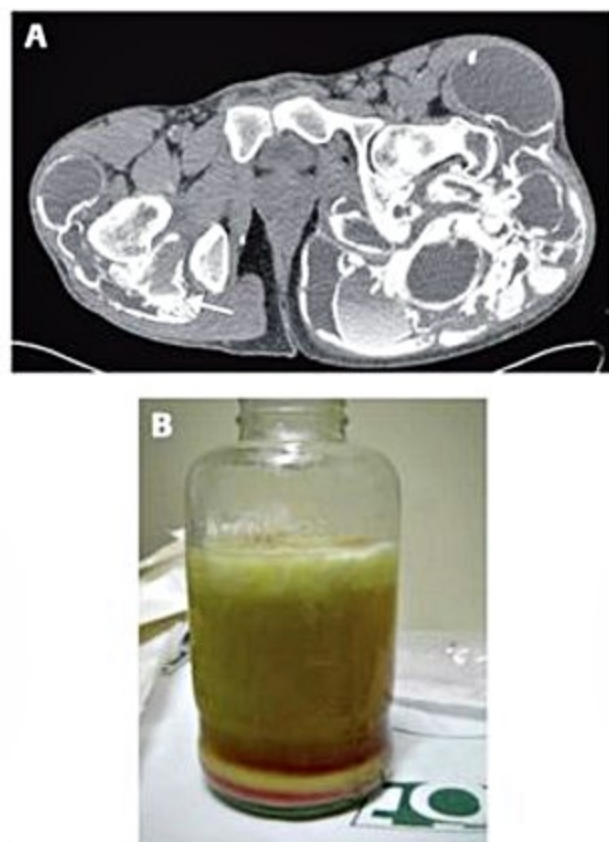
- Calcificações de partes moles (calcinose tumoral): depósitos cálcicos em partes moles periarticulares, especialmente ao redor de joelhos, quadris, punhos e ombros. Mais comuns nos pacientes em tratamento, sobretudo nos pacientes em hemodiálise ou transplantados. São grandes massas multiloculadas, com conteúdo pastoso de cristais de hidroxiapatita e de cálcio. Na radiografia, aparecem como grandes massas radiodensas, amorfas, lobuladas e, na tomografia computadorizada (TC), podem ser vistos os níveis líquido-líquido, que sugerem o diagnóstico. A RM demonstra uma massa bem delimitada, com múltiplas lojas e hipossinal em T1 (Figuras 10 e 11).
- Amiloidose: após o tratamento crônico com diálise peritoneal ou hemodiálise, existe o acúmulo plasmático de amiloide, que pode se depositar na sinóvia, na cartilagem, nos ossos e nos tendões. Dessa forma, pode ocorrer síndrome do túnel do carpo pelo acúmulo de amiloide nos tendões flexores dos dedos (Figura 12). Também são possíveis as massas periarticulares caracterizadas por espessamentos cápsulo-sinoviais e/ou ligamentares, que podem ser associadas a erosões ósseas (Figura 13).

Osteoporose

Definição

É a perda de massa óssea com consequente redução da resistência óssea e aumento do risco de fraturas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs uma definição para osteoporose baseada na mensuração da massa óssea pela densitometria óssea que abrange apenas as mulheres brancas menopausadas[27]. De acordo com essa definição, é considerada densidade mineral óssea normal aquela até menos de 1 desvio-padrão da média das mulheres jovens. Osteopenia foi definida como a densidade óssea situada entre 1 e 2,5 desvios-padrão menos que a média das mulheres jovens. Osteoporose é considerada a densidade menor que 2,5 desvios-padrão.

■ **Figura 9.** Osteodistrofia renal – fraturas por insuficiência. RM da bacia, imagens axial ponderada em T2 (A) e coronais ponderadas em T1, sendo um corte mais anterior, no nível da sínfise púbica (B), e o outro mais posterior, na altura dos acetábulos (C). Observa-se a presença de um rim transplantado na fossa ilíaca esquerda (setas grossas). Notam-se, ainda, traços lineares de fratura nos ramos iliopúbicos (setas curvas), junto à sínfise púbica (cabeças de seta) e nos tetos acetabulares (setas finas), bilaterais e simétricos.

■ **Figura 10.** Calcinose tumoral. Raio X simples do quadril esquerdo mostra grande massa radiodensa e multiloculada na projeção do quadril esquerdo.

As osteoporoses são classificadas em primárias e secundárias. As primárias são mais frequentes no sexo femi-

■ **Figura 11.** Calcinose tumoral. (A) Tomografia computadorizada da bacia – imagem axial. Massa multiloculada de partes moles periarticular ao redor da bacia, densa, com níveis líquido-líquido (seta), sugerindo o diagnóstico de calcinose tumoral. (B) Na punção de alívio foi aspirado material pastoso amarelado.

■ **Figura 13.** Amiloidose. (A) Raio X da bacia demonstra erosões ósseas em ambas as cabeças femorais e no acetábulo esquerdo (setas). (B) Imagem coronal de ressonância magnética ponderada em T1 confirma as erosões (setas) e demonstra a proliferação sinovial coxofemoral bilateral (cabeças de seta), causada por depósito de amiloide.

■ **Figura 12.** Amiloidose. Paciente com IRC, dialítico há 5 anos. Imagens coronal (A) e axial (B) de ressonância magnética da mão, ponderadas em T1 com contraste, demonstram espessamento e realce sinovial da bainha sinovial do 3º tendão flexor com hipersinal e realce do tendão propriamente dito, indicando deposição de amiloide.

nino, após a menopausa e os 65 anos de idade. As secundárias estão relacionadas a alguma etiologia metabólica, endócrina, tóxica ou congênita[28].

Diagnóstico

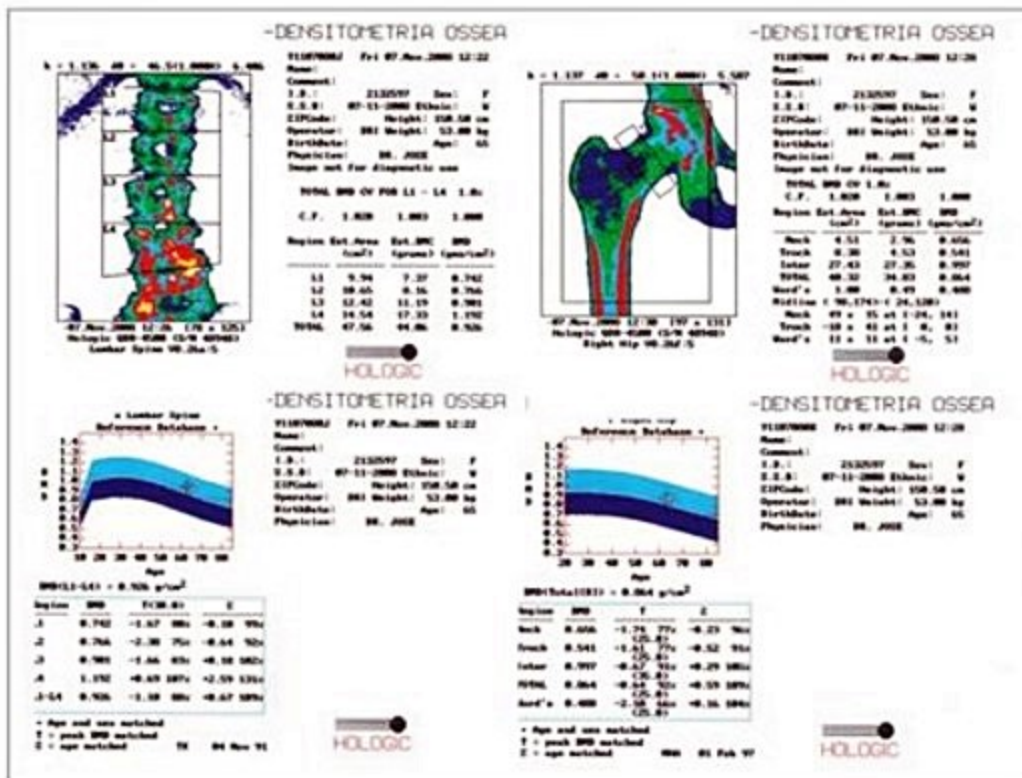
O diagnóstico definitivo da osteoporose é feito pela observação de perda da massa óssea por meio da análise histomorfométrica obtida por uma biópsia óssea. Entretanto, rotineiramente, a medida da densidade mineral óssea é feita pelo método de absorciometria por dupla fonte de raios X (DXA) ou densitometria óssea. A importância desse exame está no fato de que existe uma relação direta entre redução da massa óssea e aumento no risco de fratura[29].

Densitometria óssea

Esse exame baseia-se no princípio de atenuação de feixes de raios X através de tecidos de constituições diferentes. Utilizando-se um feixe de dupla energia e o corpo humano como modelo de duas densidades (ossos e partes moles), a densidade mineral óssea (DMO) pode ser calculada por meio de equações matemáticas e é medida em g/cm^2.

Para a mensuração da DMO, dois segmentos devem ser sempre analisados: a coluna lombar e o fêmur proximal. Na coluna lombar, a medida a ser realizada vai geralmente de L1 a L4 (ou de L2 a L4), projetada sobre o corpo vertebral e os elementos posteriores. No fêmur proximal, são analisados o colo femoral, o triângulo de Ward e as regiões trocantérica e intertrocantérica (Figura 14). A presença de alterações degenerativas lombares importantes e fraturas vertebrais pode fornecer resultados errôneos que devem ser interpretados com cautela. Nesses casos, a análise do fêmur proximal é de fundamental importância.

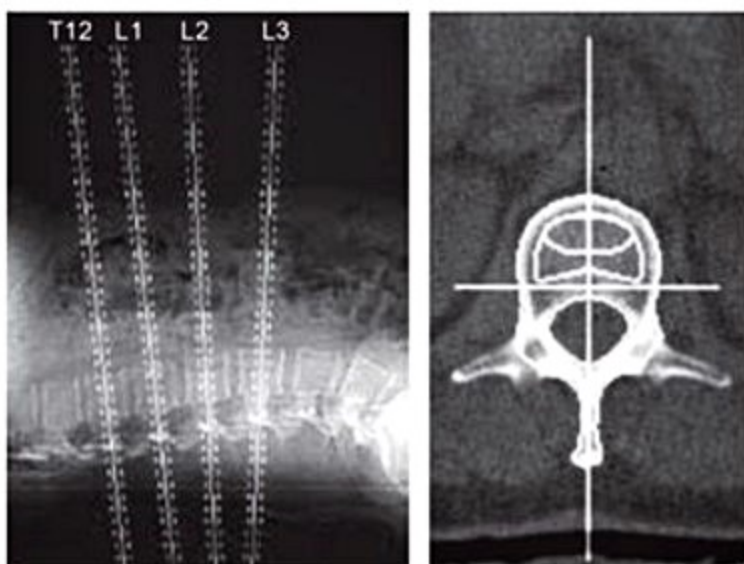
Tomodensitometria quantitativa

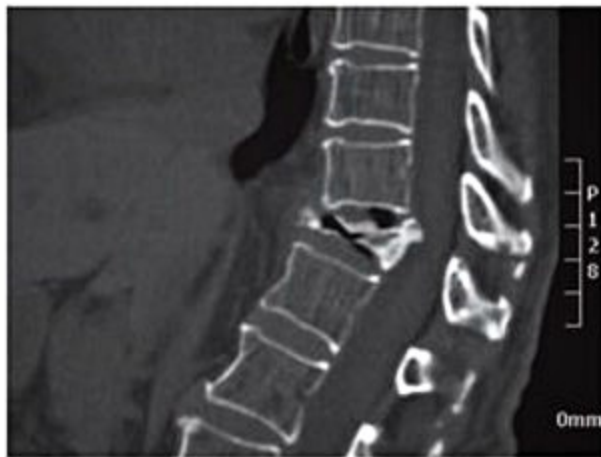
Esse método permite mensurar a densidade mineral óssea de forma quantitativa, separando o trabeculado ós-

■ **Figura 14.** Densitometria óssea. A densidade mineral óssea é mensurada na coluna lombar (de L1 a L4) e no fêmur proximal. Esta paciente, por exemplo, possui uma massa óssea de 0,926 g/cm² de hidroxiapatita na coluna lombar, correspondendo a menos 1,10 desvio-padrão da média das mulheres jovens (*T-score* = −1,10).

seo esponjoso do cortical, devido à sua capacidade multiplanar. Sua grande vantagem está, portanto, na avaliação da densidade óssea dos corpos vertebrais[30] (Figura 15). São utilizados tomógrafos convencionais para aquisição dos dados, porém são necessários programas e técnicas de calibração sofisticados para extrair as informações quantitativas. Suas desvantagens em relação aos densitômetros convencionais são alta dose de radiação, alto preço dos equipamentos e pouca disponibilidade.

Radiologia geral

O diagnóstico da osteoporose pela radiografia só pode ser feito em estágios com perdas de até 50% da massa óssea, não permitindo um diagnóstico precoce. Os principais sinais de osteoporose encontrados na radiografia são[6,9,31,32]: a rarefação óssea, variável de avaliação subjetiva na maioria dos casos, que pode ser diagnosticada por aumento da visualização das traves verticais; e fraturas vertebrais que são diagnosticadas radiologicamente, podendo apresentar aspecto cuneiforme (mais comuns) e bicôncavo (Figura 16).

Uma função importante da imagem é a diferenciação entre fraturas vertebrais benignas e malignas. Os sinais que sugerem uma fratura osteoporótica (benigna) são fraturas abaixo do nível T4, aspecto morfológico cuneiforme ou bicôncavo, ausência de acometimento do arco posterior, textura ou sinal ósseo normal fora da zona fraturada, ausência de componente de partes moles, recuo de margens agudas do muro posterior e presença de gás intravertebral[9,33,34] (Figura 17).

■ **Figura 15.** Tomografia computadorizada quantitativa. Método de mensuração da densidade mineral óssea no plano axial na coluna lombar. É possível discriminar separadamente o osso cortical e o osso esponjoso (trabecular). (Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Mark Schweitzer, New York, EUA.)

■ **Figura 16.** Fraturas osteoporóticas. Fraturas cuneiformes de L1 e L2 (setas).

■ **Figura 17.** Fratura osteoporótica. Existe um colapso quase completo do corpo vertebral de T11, com recuo agudo do muro posterior e presença de gás intravertebral, achados muito sugestivos de fratura benigna (osteoporótica).

■ **Figura 18.** Raquitismo. Alargamento da metáfise distal do rádio com esclerose e irregularidades ósseas (aspecto "franjeado"), com espessamento da cartilagem de crescimento.

Raquitismo

Definição

O raquitismo é caracterizado por um defeito da mineralização óssea em um esqueleto em crescimento. A compreensão dos sinais radiológicos básicos do raquitismo requer bom conhecimento da fisiologia óssea normal. Os sinais geralmente são bilaterais e simétricos. As cartilagens de crescimento mais acometidas são as mais ativas fisiologicamente, isto é, as de ombro e punho, e junções condrocostais e do joelho[6,9,35-37].

Sinais radiológicos do raquitismo

Os sinais radiológicos clássicos de raquitismo incluem:

- Alargamento da cartilagem de crescimento com aspecto irregular e "franjeamento" da metáfise óssea adjacente. Também se observa um alargamento em "taça" da metáfise óssea (Figura 18). Geralmente, há hipertrofia da cartilagem condrocostal (rosário raquítico).
- Deformidade dos ossos longos, especialmente dos membros inferiores, com arqueamento em convexidades laterais e/ou anteriores (Figura 19) e deformidade bicôncava dos corpos vertebrais e retardo no fechamento das fontanelas.
- Rarefação óssea.

■ **Figura 19.** Raquitismo. Reconstrução 3D de TC dos membros inferiores. Deformidade com arqueamento crônico dos fêmures, das tíbias e das fíbulas.

Osteomalacia

Definição e sinais radiológicos

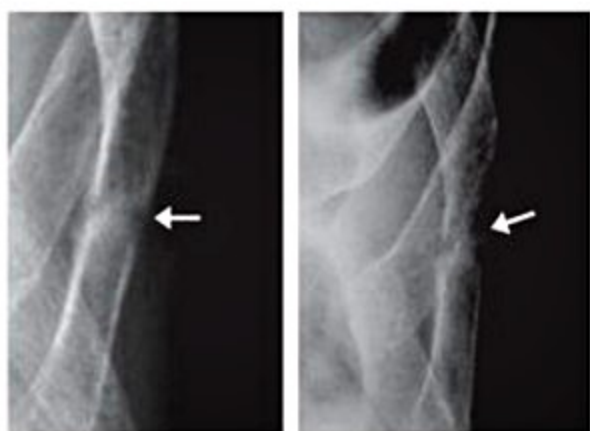
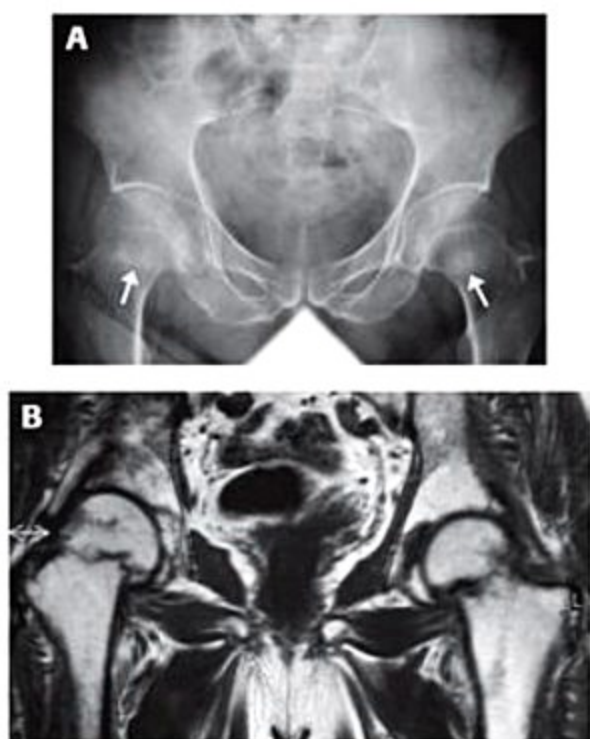
Defeito na mineralização óssea após a maturação esquelética, com consequente acúmulo de matriz óssea não mineralizada. O diagnóstico etiológico é complexo, podendo ser de origem carencial (déficit de vitamina D), secundário a uma má absorção intestinal de vitamina D (como doenças intestinais e hepatopatias) ou a um defeito na reabsorção tubular renal de fosfato (adquirido ou congênito)[35-37].

Os sinais radiológicos são:

- Rarefação óssea.
- Pseudofraturas de Looser: muito frequentes, correspondem ao acúmulo de matriz óssea não mineralizada no local de microfraturas. Radiologicamente, são linhas radiotransparentes perpendiculares ao eixo longo do osso, sem calo ósseo. São tipicamente bilaterais e simétricas, consideradas uma forma de fratura de insuficiência. Acometem preferencialmente as margens inferiores das escápulas, costelas, ramos iliopúbicos, isquiopúbicos e margem interna do colo femoral (Figuras 20, 21 e 22).
- Deformidade bicôncava dos corpos vertebrais.
- Impactações ósseas epifisárias, com perda da esfericidade, sem fratura da lâmina óssea subcondral, diferenciando-as das necroses.

Osteomalacia oncogênica

Trata-se de uma síndrome paraneoplásica, na qual tumores ósseos ou de partes moles induzem alterações no metabolismo da vitamina D e do fosfato, levando à osteo-

■ **Figura 20.** Osteomalacia – pseudofratura de Looser. Imagem linear radiotransparente perpendicular ao maior eixo do 4º metacarpo (seta).

■ **Figura 21.** Osteomalacia – pseudofratura de Looser. Pseudofraturas em arco costal (setas). Notar ausência de reação periosteal ou calo ósseo.

■ **Figura 22.** Osteomalacia – pseudofraturas de Looser. (A) Raio X simples de bacia evidencia imagens lineares radiodensas nas bordas internas de ambos os colos femorais (setas). (B) Imagem coronal de RM ponderada em T1 confirma a presença das pseudofraturas.

malacia ou ao raquitismo resistentes à vitamina D. Tipicamente, os pacientes têm em torno de 30 anos de idade e apresentam hipofosfatemia e níveis normais de cálcio. Os principais tumores envolvidos são de origem mesenquimal, especialmente o tumor mesenquimal fosfatúrico. Também podem induzir osteomalacia os tumores de células gigantes, tumores vasculares (em especial o hemangiopericitoma), sinovite vilonodular, tumores fibrosos e até alguns sarcomas. Na suspeita de osteomalacia oncogênica, pode-se realizar o mapeamento ósseo com tecnécio (para os tumores ósseos) ou índio-111 marcado com octreotida, que detecta os tumores mesenquimais. Na literatura, existe uma variação de 5 meses a 14 anos do tempo de apresentação da doença ao tempo do diagnóstico do tumor. Após a identificação pela medicina nuclear, pode-se complementar o diagnóstico com TC ou RM (Figura 23). O tratamento consiste na ressecção cirúrgica do tumor, com normalização das alterações clínicas e laboratoriais[38,39].

Doença de Paget

Definição

A doença de Paget, também denominada osteíte deformante, foi descrita por Sir James Paget em 1877 e é caracterizada por uma alteração idiopática da remodelação óssea[40]. A anormalidade primária é uma ampliação da atividade osteoclástica, com aumento da reabsorção óssea e consequente formação óssea compensatória. Essa intensificação na formação óssea ocorre de forma caótica, levando à produção de um osso estruturalmente fraco e sujeito a deformidades e fraturas patológicas.

Existem três fases bem conhecidas da doença de Paget relacionadas à atividade celular. A primeira fase (precoce) é a osteoclástica, com intensa reabsorção óssea. Radiologicamente, há uma rarefação óssea isolada. A segunda fase (intermediária) apresenta reparação osteoblástica com consequente espessamento do trabeculado ósseo de forma desordenada, formando um "mosaico",

■ **Figura 23.** Osteomalacia oncogênica. Presença de tumor mesenquimal fosfatúrico infiltrando o 1º arco costal e invadindo o tórax. Este paciente apresentava quadro de osteomalacia há 5 anos e, após a ressecção cirúrgica do tumor, houve melhora significativa dos parâmetros clínico-laboratoriais.

que é o aspecto radiológico clássico da doença. Nessa fase, existe grande substituição da medula óssea por tecido hipervascular. A terceira fase (tardia) caracteriza-se por diminuição da atividade celular e substituição da medula óssea hipervascular por uma gordurosa. A doença de Paget é poliostótica na maioria dos casos, predominando no esqueleto axial e apendicular proximal[6,9].

Aspecto imagenológico

O aspecto radiológico da doença de Paget depende da sua fase de progressão. Na fase precoce, existe uma rarefação óssea circunscrita, mais facilmente visualizada no crânio e em ossos longos. Nestes, é possível observar uma fonte de reabsorção óssea com formato em "V" muito característico, cuja ponta está orientada em direção ao osso normal[41] (Figura 24). Na fase intermediária, as características básicas do osso pagético são três: espessamento cortical com desdiferenciação corticomedular, espessamento do trabeculado ósseo esponjoso de forma desordenada (aspecto de mosaico) e alargamento do osso (Figuras 25 e 26). Na coluna, há um acometimento difuso do corpo e dos elementos do arco posterior, além de um alargamento da vértebra nos planos sagital e frontal. Também existe um espessamento trabecular da vértebra que predomina na periferia, dando o aspecto de "moldura de quadro" (Figura 27). Na bacia, os sinais radiológicos são os mesmos, porém são clássicos e precoces os espessamentos das linhas iliopúbicas e ilioisquiáticas[6,9,42].

Os métodos de imagem complementares podem auxiliar no diagnóstico. A TC pode demonstrar de forma mais precisa as alterações descritas anteriormente, sobretudo na fase intermediária nos ossos chatos e na coluna[43] (Figuras 28 e 29). A RM pode demonstrar a medula óssea hipervascular da fase intermediária, com hipersinal em T2 e realce pós-contraste[44,45] (Figuras 30 e 31).

As complicações são neurológicas, fraturas e degenerações sarcomatosas. Estas são raras (até 1% dos casos), sendo mais frequente o osteossarcoma e, depois, o fibro-histiocitoma maligno[46]. O diagnóstico precoce por meio das radiografias simples é difícil e, por esse motivo, é sempre útil a avaliação evolutiva. Deve-se suspeitar de degeneração diante de uma lesão lítica/mista mal delimitada de rápida evolução, destruição cortical focal e massa de partes moles (Figura 32). A RM pode auxiliar nos casos de dúvida, demonstrando a substituição da medula óssea gordurosa por tecido tumoral infiltrativo nas sequências ponderadas em T1[47].

Esclerótica
Mista
Lítica

Figura 24. Doença de Paget. Raio X simples da tíbia demonstra as duas fases iniciais da doença de Paget. No terço médio/distal da tíbia, é possível distinguir a fonte de reabsorção óssea, com aspecto em "V", indicando a fase precoce (ou lítica). A fase intermediária está representada pelas lesões mista e esclerótica nos terços proximal/médio.

Figura 25. Doença de Paget. Raio X simples da bacia evidencia aumento volumétrico ósseo da hemibacia esquerda e espessamento do trabeculado ósseo esponjoso e cortical com perda da diferenciação corticomedular, além de espessamento das linhas iliopúbicas e ilioisquiáticas.

Figura 26. Doença de Paget. Raio X simples da patela demonstra espessamento ósseo cortical e esponjoso, com desdiferenciação corticomedular e aumento volumétrico do osso.

Técnicas de imagem para avaliação da microarquitetura óssea

Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT)

A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) é uma tecnologia que permite a aquisição de imagens *in vivo* para a avaliação de parâmetros ósseos[48-50]. É um método que avalia a mi-

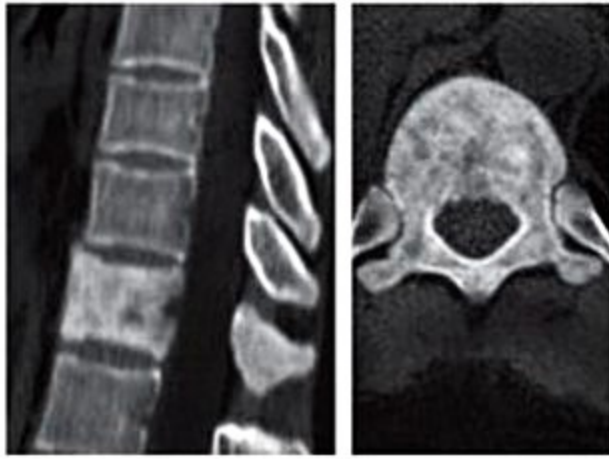



Figura 27. Doença de Paget. Tomografia computadorizada da coluna torácica. Nota-se espessamento do trabeculado esponjoso e cortical do corpo vertebral e dos elementos posteriores, incluindo o processo espinhoso, observando-se discreto aumento do volume da vértebra e perda na diferenciação entre o córtex e o trabeculado esponjoso.

Figura 28. Doença de Paget. Cintilografia óssea demonstra hipercaptação homogênea no esterno.

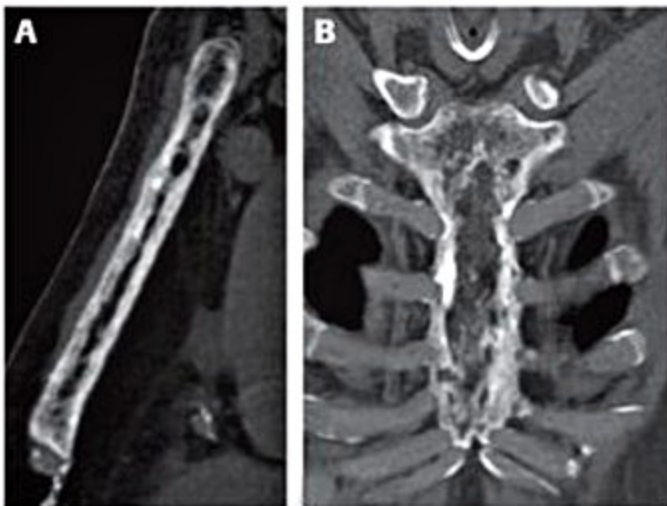



Figura 29. Doença de Paget. Reconstruções (A) sagital e (B) coronal de TC do esterno demonstram espessamento do trabeculado ósseo cortical e esponjoso. A análise do esterno ao raio X neste caso foi bastante prejudicada pela grande sobreposição de estruturas do tórax, sendo que a TC foi mais precisa no diagnóstico.

Figura 30. Doença de Paget. Imagens coronais de RM do joelho ponderadas em (A) T1 e (B) T2. Há um espessamento cortical e esponjoso com ligeiro hipersinal da medula óssea na sequência T2, indicando proliferação fibrovascular. Notar o sinal gorduroso conservado na sequência T1.

Figura 31. Doença de Paget. Imagens coronais de RM do sacro ponderadas em (A) T1 e (B) T1 pós-contraste. Notar o espessamento trabecular ósseo, o sinal de gordura preservado na medula óssea e o intenso realce pós-contraste da medula óssea, demonstrando a sua hipervascularização, típica da fase intermediária.

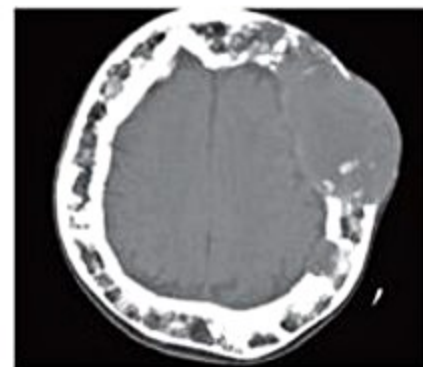



Figura 32. Doença de Paget – degeneração sarcomatosa. TC axial do crânio demonstra o espessamento ósseo das tábuas interna e externa, assim como da díploe, indicativo de doença de Paget. Existe, ainda, grande lesão lítica óssea destrutiva no osso parietal à esquerda, altamente sugestiva de degeneração maligna.

croarquitetura óssea de maneira não invasiva, o que anteriormente era possível apenas com a histomorfometria quantitativa de biópsias ósseas[48].

A HR-pQCT adquire imagens seccionais com o mesmo princípio utilizado pela TC convencional. A partir dos cortes, é possível a produção de um modelo em três dimensões. A exposição à radiação durante a HR-pQCT é da ordem de 3 μSv, quase sete vezes menos que a de uma radiografia simples de tórax (20 μSv)[48,49].

Atualmente, existe apenas uma máquina comercializada para a aquisição de imagens por HR-pQCT, a XtremeCT (SCANCO Medical AG, Brüttisellen, Suíça) (Figura 33)[48-50]. Até o momento, a maioria desses *scanners* está em centros de pesquisa.

O exame padrão avalia o rádio e a tíbia distais, os quais são adequadamente imobilizados em uma concha de fibra de carbono para evitar artefatos de movimento. Inicialmente é realizada uma radiografia convencional pelo próprio equipamento, para determinação dos planos padronizados de início e término da tomografia (Figuras 33B, C, D). Para avaliar adequadamente os compartimentos cortical e trabecular em separado, as regiões devem ser segmentadas. São realizadas ao todo 110 secções de 9,02 mm que, posteriormente, serão reconstruídas em um modelo tridimensional (Figura 33E)[48-50].

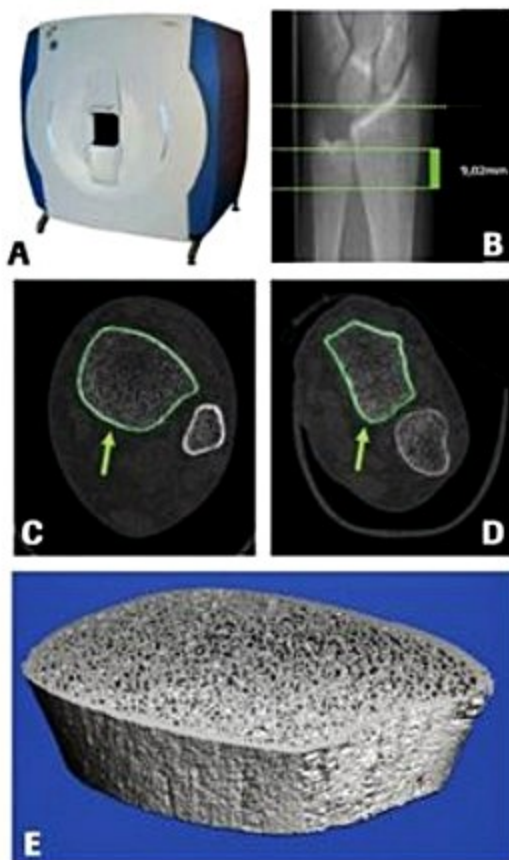



Figura 33. (A) Aparelho de HR-pQCT SCANCO XtremeCT. (B) Planos padronizados de referência para a HR-pQCT. A linha pontilhada indica o plano de referência enquanto as linhas cheias indicam os planos de início e de término do exame, compreendendo uma espessura de 9,02 mm. (C) Imagem seccional da perna, com o contorno do periósteo da tíbia em destaque (verde). (D) Imagem seccional do antebraço, com o contorno do periósteo do rádio em destaque (verde). (E) Construção do modelo tridimensional da tíbia, após análise inicial[49].

A XtremeCT utiliza um filtro que separa as regiões cortical e trabecular. Infelizmente, esse método não consegue captar a região cortical quando ela está muito fina ou porosa. Novos métodos têm sido desenvolvidos em conjunto com o fabricante para medir a porosidade e a espessura cortical[48,50].

A HR-pQCT avalia em alta definição a forma, número, volume, densidade, conectividade e separação das trabéculas, além da densidade e espessura do osso cortical, seu volume e densidade total (Quadro 1)[49]. Além disso, através do método denominado elemento finito, é possível estimar a força do osso, simulando cargas suportadas de forma não invasiva (Quadro 2)[48-50].

Um número crescente de estudos tem aplicado a HR-pQCT em diversas doenças ósseas. A HR-pQCT é bastante útil na quantificação e monitoramento das doenças osteometabólicas, avaliando a resistência óssea e o risco de fratura[48-50]. Pode também ser aplicada em outras doenças, como a artrite reumatoide, por tornar possível medir o número e o tamanho das erosões ósseas[49].

A HR-pQCT é um método não invasivo bastante promissor que auxilia na melhor compreensão da qualidade e força óssea. A alta resolução, aliada a imagens tridimensionais e um baixo nível de exposição à radiação, caracteriza a HR-pQCT como uma técnica com elevado potencial de aplicabilidade clínica[48-50].

Trabecular Bone Score (TBS)

Trabecular Bone Score (TBS) é um índice desenvolvido para estimar a microarquitetura óssea a partir de imagens da DXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*). O TBS não é uma medida direta da microarquitetura trabecular, mas um descritor global da qualidade óssea[51-55]. O TBS é obtido a partir da coluna lombar ao mesmo tempo em que a densidade mineral óssea é estimada, podendo ser facilmente aplicado a uma imagem de DXA através do uso de um software específico[51,52].

O TBS é expresso em valores sem unidade de medida e seu cálculo se dá a partir de variograma da imagem bidimensional do osso trabecular. O cálculo considera as diferenças entre os vários tons de cinza em *pixels* da imagem. Uma imagem com vários tons de cinza, mas com pequena diferença entre os tons, resulta em valores maiores de TBS, indicando uma microarquitetura normal. Uma imagem com número menor de cinzas, mas com grande variação entre os tons, gera valores baixos de TBS, indicando uma microarquitetura deteriorada (Figura 34)[51,52,55].

O resultado do TBS é dado para cada vértebra e para toda a coluna lombar. Vértebras fraturadas são excluídas do cálculo, da mesma forma que a presença de osteoartrite evidente. É possível realizar o cálculo do TBS retrospectivamente, a partir de uma imagem de DXA prévia, sem a necessidade de novas aquisições de imagem[51-53].

Vários estudos retrospectivos e prospectivos têm demonstrado a capacidade do TBS de predizer risco de fraturas. Valores baixos de TBS estão associados a uma pior

Quadro 1. Parâmetros de densidade volumétrica (em $mgHA/cm^3$), área (cm^2) e estruturais obtidos na HR-pQCT49

Parâmetros de densidade mineral óssea volumétrica		
Tt.BMD (D100)	*Total bone mineral density*	Densidade volumétrica total
Tb.BMD (Dtrab)	*Trabecular bone mineral density*	Densidade volumétrica trabecular
metaTb. BMD	*Meta trabecular bone mineral density (40%)*	Densidade volumétrica trabecular externa (40% do volume trabecular)
innTb.BMD	*Inner trabecular bone mineral density (60%)*	Densidade volumétrica trabecular interna (60% do volume trabecular)
Ct.BMD (Dcomp)	*Cortical bone mineral density*	Densidade volumétrica cortical
Parâmetros de área		
Tt.Ar	*Total bone area*	Área média da secção transversal
Ct.Ar	*Cortical bone area*	Área média ocupada pelo osso cortical
Tb.Ar	*Trabecular bone area*	Área média ocupada pelo osso trabecular
Parâmetros estruturais		
BV/TV	*Bone volume ratio*	Relação entre o volume ósseo e volume total de tecido
Tb.N	*Trabecular number*	Número médio das trabéculas (1/mm)
Tb.Th	*Trabecular thickness*	Espessura média das trabéculas (mm)
Tb.Sp	*Trabecular separation*	Espaço médio entre as trabéculas (mm)
Tb.1/N.SD	*Inhomogeneity of network*	Desvio-padrão do inverso do número de trabéculas (mm)
Ct.Th	*Cortical thickness*	Espessura média da cortical (mm)
Co.Po	*Cortical porosity*	Razão entre volume dos poros e volume cortical total

Quadro 2. Parâmetros do elemento finito obtidos na HR-pQCT48-50

S	*Stiffness*	Rigidez do tecido (N/mm)
F.ult	*Estimated ultimate failure load*	Estimativa da carga máxima suportada (N)
E.app	*Apparent modulus*	Módulo aparente (afere pressão, em N/mm^2)
Tb.VM	*Trabecular von Mises stress*	Estresse trabecular (afere pressão nas trabéculas, em N/mm^2)
C.VM	*Cortical Van Mises stress*	Estresse cortical (afere pressão no córtex, em N/mm^2)

estrutura óssea, e valores elevados a uma melhor estrutura óssea (Tabela 1)[51,52,54]. Um TBS elevado indica que o osso é denso e bastante conectado, com pouco espaço entre as trabéculas. Esse índice também é particularmente interessante no monitoramento do tratamento da osteoporose[54].

Dentre as limitações do TBS estão: interferência nos valores pela presença de gordura, sendo necessário um ajuste pelo índice de massa corpórea; valores de TBS podem não ser comparáveis entre os diferentes aparelhos de densitometria óssea; e resultado facilmente alterado por qualquer "ruído" de imagem da DXA[51,52,54].

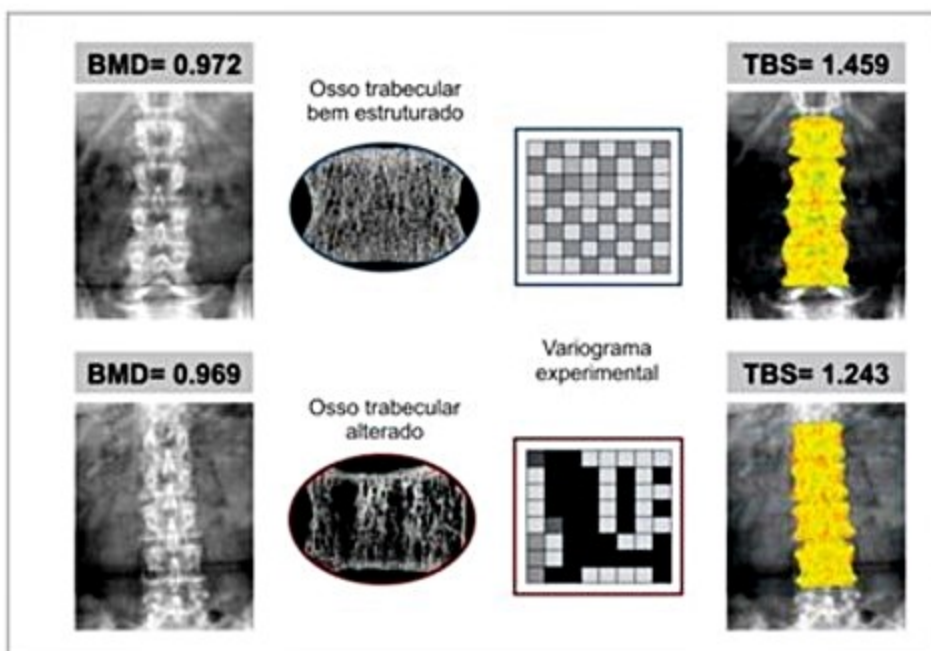



Figura 34. Princípios técnicos do *Trabecular Bone Score* (TBS). Fonte: imagem adaptada de Silva e Bilezikian[51] e gentilmente cedida pela Dra. Barbara C. Silva e pelo Dr. Didier Hans.

Tabela 1. Pontos de corte para o *Trabecular Bone Score* (TBS) em mulheres na pós-menopausa[51,54]

TBS	Classificação
√ 1.200	Microarquitetura degradada
1.200-1.350	Microarquitetura parcialmente degradada
· 1.350	Normal

Desse modo, o TBS é uma ferramenta clínica promissora na avaliação do risco de fraturas. Além disso, auxilia na tomada de decisão terapêutica, particularmente em pessoas com risco intermediário para fratura, bem como no monitoramento desses pacientes[51].

Histomorfometria óssea

A histomorfometria óssea é uma técnica de avaliação histológica quantitativa do tecido ósseo obtida, em geral, por meio de biópsia da região da crista ilíaca do paciente. A histomorfometria é o padrão-ouro na avaliação da estrutura e remodelamento ósseo. É um método que avalia o comportamento ósseo estático e dinâmico, este último por meio da marcação com substâncias como a tetraciclina[56,57].

As principais indicações de biópsia óssea são: suspeita clínica de osteomalacia, diagnóstico e classificação da osteodistrofia renal, baixa massa óssea em indivíduos jovens, avaliação e seguimento do tratamento de doenças como osteomalacia e osteoporose[56,57].

A realização da biópsia óssea exige um preparo prévio do paciente, a começar pela prescrição da tetraciclina. A tetraciclina liga-se irreversivelmente à hidroxiapatita, depositando-se ao longo do novo osso formado. A marcação com tetraciclina possibilita, portanto, a visualização e a quantificação da mineralização óssea[56,57].

O regime terapêutico de tetraciclina varia de acordo com diversos protocolos. No HCFMUSP, utiliza-se a seguinte prescrição: 500 mg via oral duas vezes ao dia por três dias, intervalo de dez dias sem a droga, seguido de um novo curso de três dias. A biópsia deverá ser realizada após cinco dias do último curso de tetraciclina. O intervalo entre os dois cursos da droga é importante porque permite uma dupla marcação, e a partir dessa fixação é possível calcular a velocidade de mineralização óssea. Em doenças como a osteomalacia, em que há um comprometimento da mineralização, a dupla marcação com tetraciclina não ocorre[56,57].

A inclusão do fragmento ósseo em metilmetacrilato possibilita a análise do tecido sem descalcificação, o qual será cortado por micrótomos de alto impacto, gerando cortes histológicos finos que, posteriormente, serão submetidos a colorações histológicas especiais, permitindo diferenciar o osso mineralizado do não mineralizado (osteoide) e os componentes celulares[56].

A análise do material envolve a compreensão dos parâmetros histomorfométricos, os quais expressam a formação e a reabsorção óssea e são divididos em dois grupos: estrutural e de remodelamento, este último classificado em estático e dinâmico. Os parâmetros estruturais dão informações acerca da massa e estrutura óssea. Já os parâmetros de remodelamento estático informam sobre o osso não mineralizado e as cavidades de reabsorção (lacunas de Howship), sendo complementados pelos parâmetros de remodelamento dinâmico que avaliam a taxa de formação óssea por meio da tetraciclina[56-59].

Exemplificando, a microarquitetura de um osso osteoporótico inclui volume ósseo reduzido, redução da espessura e conectividade trabecular, redução da cortical e aumento da área de reabsorção óssea (Figura 35)[56], diferentemente do osso normal (Figura 36).

A despeito de suas vantagens, a biópsia óssea é um método invasivo, dispendioso e que exige treinamento. Há grande interesse por outras técnicas que possibilitem avaliar tão bem a microarquitetura óssea sem os contrapontos da biópsia, como é o caso da HR-pQCT[60]. De maneira geral, os parâmetros vistos na HR-pQCT traduzem os parâmetros histomorfométricos, com exceção de que na HR-pQCT não é possível avaliar o compartimento celular e o comportamento ósseo dinâmico dado pela marcação com tetraciclina[60].

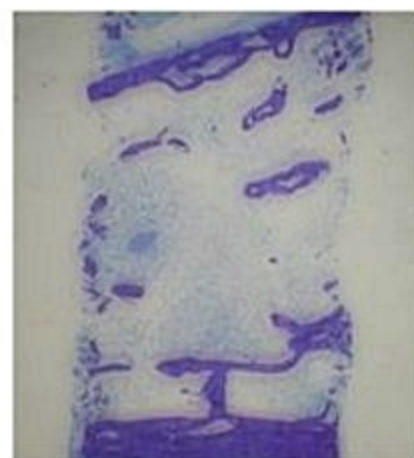



Figura 35. Osso osteoporótico. Notar a redução do número e espessura das trabéculas ósseas com perda da conectividade entre elas (comparar com a Figura 36, osso normal). Magnificação de 16x com azul de toluidina 0,1%. Imagem gentilmente cedida pela Dra. Vanda Jorgetti.

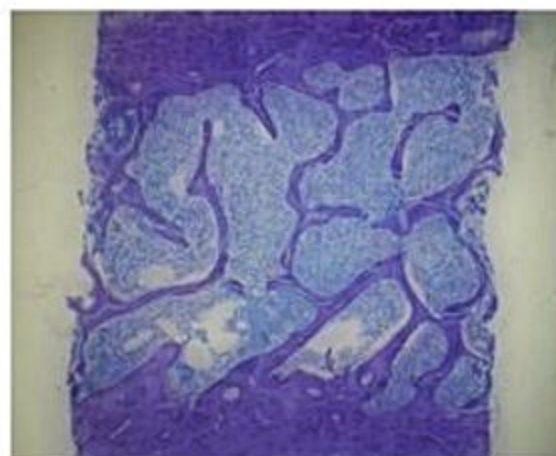



Figura 36. Osso normal em magnificação de 16x com azul de toluidina 0,1%. Imagem gentilmente cedida pela Dra. Vanda Jorgetti.

Considerações finais

Os métodos por imagem possuem um papel crucial na primeira avaliação e seguimento dos pacientes com doenças metabólicas ósseas, fornecendo informações qualitativas e, até mesmo quantitativas, que irão nortear o tratamento. É de fundamental importância conhecer e difundir precocemente as alterações por imagem com o objetivo de se fazer o diagnóstico na fase inicial das doenças.

Referências bibliográficas

1. Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am. 1992;21(3):615-31.
2. Kho KM, Wright AD, Doyle FH. Heel pad thickness in acromegaly. Br J Radiol. 1970; 43(506):119-25.
3. Steinbach HL, Russell W. Measurement of the heel-pad as an aid to diagnosis of acromegaly. Radiology. 1964; 82:418-23.
4. MacSweeney JE, Baxter MA, Joplin GF. Heel pad thickness is an insensitive index of biochemical remission in acromegaly. Clin Radiol.1990;42(5):348-50.
5. Paisey R, Jeans WD, Hartog M. Is soft tissue radiology useful in acromegaly? Br J Radiol. 1984;57(679):561-4.
6. Resnick D, ed. Diagnosis of bone and joint disorders. Philadelphia: WB Saunders; 2002.
7. Lang EK, Bessler WT. The roentgenologic features of acromegaly. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1961;86:321-8.
8. Steinbach HL, Feldman R, Goldberg MB. Acromegaly. Radiology., 1959;72(4): 535-49.
9. Cotten A, ed. Imagerie musculosquelettique – pathologies générales. Paris: Masson; 2005.
10. Avioli L. Bone metabolism and disease. In: Bondy P, ed. Metabolic control and disease. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1980.
11. Parfitt AM. Renal osteodystrophy. Orthop Clin North Am. 1972;3(3):681-98.
12. Gleason DC, Potchen EJ. The diagnosis of hyperparathyroidism. Radiol Clin North Am. 1967;5(2):277-87.
13. Pugh DG. Subperiosteal resorption of bone; a roentgenologic manifestation of primary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1951;66(4):577-86.
14. Debnam JW, Bates ML, Kopelman RC, Teitelbaum SL. Radiological/pathological correlations in uremic bone disease. Radiology. 1977;125(3):653-8.
15. Teplick JG, Eftekhari F, Haskin ME. Erosion of the sternal ends of the clavicles. A new sign of primary and secondary hyperparathyroidism. Radiology. 1974;113(2):323-6.
16. Eugenidis N, Olah AJ, Haas HG. Osteosclerosis in hyperparathyroidism. Radiology. 1972;105(2):265-75.
17. Brown TW, Genant HK, Hattner RS, Orloff S, Potter DE. Multiple brown tumors in a patient with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism. Am J Roentgenol. 1977;128(1):131-4.
18. Corbetta S, Rossi D, D'Orto O, Vicentini L, Beck-Peccoz P, Spada A. Brown jaw tumors: today's unusual presentation of primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2003;26(7):675-8.
19. Marcos Garcia M, Pino Rivero V, Keituqwa Yanez T, Alcaraz Fuentes M, Trinidad Ruiz G, Blasco Huelva A. Brown bone tumor as the first manifestation of primary hyperparathyroidism. Acta Otorrinolaringol Esp. 2003;54(6):470-3.
20. Morano S, Cipriani R, Gabriele A, Medici F, Pantellini F. [Recurrent brown tumors as initial manifestation of primary hyperparathyroidism. An unusual presentation]. Minerva Med. 2000;91(5-6):117-22. Italian.
21. Otake S, Tsuruta Y, Yamana D, Mizutani H, Ohba S. Amyloid arthropathy of the hip joint: MR demonstration of presumed amyloid lesions in 152 patients with long-term hemodialysis. Eur Radiol. 1998;8(8):1352-6.
22. Escobedo EM, Hunter JC, Zink-Brody GC, Andress DL. Magnetic resonance imaging of dialysis-related amyloidosis of the shoulder and hip. Skeletal Radiol. 1996;25(1):41-8.
23. Cofan F, Garcia S, Combalia A, Campistol JM, Oppenheimer F, Ramon R. Uremic tumoral calcinosis in patients receiving longterm hemodialysis therapy. J Rheumatol. 1999;26(2):379-85.
24. Martinez S. Tumoral calcinosis: 12 years later. Semin Musculoskelet Radiol. 2002;6(4):331-9.
25. Martinez S, Vogler JB 3rd, Harrelson JM, Lyles KW. Imaging of tumoral calcinosis: new observations. Radiology. 1990;174(1):215-22.
26. Olsen KM, Chew FS. Tumoral calcinosis: pearls, polemics, and alternative possibilities. Radiographics. 2006;26(3):871-85.
27. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int. 1994;4(6):368-81.
28. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. South Med J. 2001;94(6):569-73.
29. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos Int. 2000;11(7):556-61.
30. Richardson ML, Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS, Kolb FO, Reiser UJ. Assessment of metabolic bone diseases by quantitative computed tomography. Clin Orthop Relat Res. 1985;195:224-38.
31. Chan KK, Sartoris DJ, Haghighi P, et al. Cupid's bow contour of the vertebral body: evaluation of pathogenesis with bone densitometry and imaging-histopathologic correlation. Radiology. 1997;202(1):253-6.
32. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993;8(9):1137-48.
33. Vande Berg B, Malghem J, Lecouvet F, Maldague B. Spontaneous vertebral fracture: benign or malignant? JBR-BTR. 2003;86(1):11-4.
34. Laredo JD, Lakhdari K, Bellaiche L, Hamze B, Janklewicz P, Tubiana JM. Acute vertebral collapse: CT findings in benign and malignant nontraumatic cases. Radiology. 1995;194(1):41-8.
35. Mankin HJ. Rickets, osteomalacia, and renal osteodystrophy. Part II. J Bone Joint Surg Am. 1974;56(2):352-86.
36. Steinbach HL, Noetzli M. Roentgen appearance of the skeleton in osteomalacia and rickets. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1964;91:955-72.
37. Pitt MJ. Rickets and osteomalacia are still around. Radiol Clin North Am. 1991;29(1): 97-118.
38. Linovitz RJ, Resnick D, Keissling P, Kondon JJ, Sehler B, Nejdl RJ, et al. Tumor-induced osteomalacia and rickets: a surgically curable syndrome. Report of two cases. J Bone Joint Surg Am. 1976;58(3):419-23.
39. Sundaram M, McCarthy EF. Oncogenic osteomalacia. Skeletal Radiol. 2000;29(3):117-24.
40. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). Med Chir Trans. 1877;60:37-64.
41. Maldague B, Malghem J. Dynamic radiologic patterns of Paget's disease of bone. Clin Orthop Relat Res. 1987;(217):126-51.
42. Frame B, Marel GM. Paget disease: a review of current knowledge. Radiology. 1981;141(1):21-4.
43. Zlatkin MB, Lander PH, Hadjipavlou AG, Levine JS. Paget disease of the spine: CT with clinical correlation. Radiology. 1986;160(1):155-9.
44. Roberts MC, Kressel HY, Fallon MD, Zlatkin MB, Dalinka MK. Paget disease: MR imaging findings. Radiology. 1989;173:341-5.
45. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance appearance of uncomplicated Paget's disease of bone. Semin Musculoskelet Radiol. 2001;5(1):69-77.
46. Smith J, Botet JF, Yeh SD. Bone sarcomas in Paget disease: a study of 85 patients. Radiology. 1984;152(3):583-90.
47. Boutin RD, Spitz DJ, Newman JS, Lenchik L, Steinbach LS. Complications in Paget disease at MR imaging. Radiology. 1998;209(3):641-51.
48. Nishiyama KK, Shane E. Clinical imaging of bone microarchitecture with HR-pQCT. Curr Osteoporos Rep. 2013;11(2):147-55.
49. Fuller H, Fuller R, Pereira RM. [High resolution peripheral quantitative computed tomography for the assessment of morphological and mechanical bone parameters]. Rev Bras Reumatol. 2015;55(4):352-62. Portuguese.
50. Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. Radiol Clin North Am. 2010;48(3): 601-21.
51. Silva BC, Bilezikian JP. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(5):493-503.
52. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res. 2014;29(3):518-30.
53. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Thomas T, Bendavid S, Benhamou CL, et al.; Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO). Trabecular Bone Score: Where are we now? Joint Bone Spine. Epub 2015 Apr 24.
54. Cormier C, Lamy O, Poriau S. TBS in routine clinial practice: proposals of use. Available: http://www.medimapsgroup.com/upload/MEDIMAPS-UK-WEB.pdf (acesso 8 ago. 2015).
55. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. J Clin Densitom. 2011;14(3):302-12.
56. Kulak CAM, Dempster DW. Bone histomorphometry: a concise review for endocrinologists and clinicians. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010;54(2):87-98.
57. Recker RR, Kimmel DB, Dempster D, Weinstein RS, Wronski TJ, Burr DB. Issues in modern bone histomorphometry. Bone. 2011;49(5):955-64.
58. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, et al. Standardized Nomenclature, Symbols, and Units for Bone Histomorphometry: A 2012 Update of the Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. J Bone Miner Res. 2013; 28(1): 2-17.
59. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. J Bone Miner Res. 1987;2(6):595-610.
60. Cohen A, Dempster DW, Muller R, Guo XE, Nickolas TL, Liu XS, et al. Assessment of trabecular and cortical architecture and mechanical competence of bone by High-resolution Peripheral Computed Tomography: comparison with transiliac bone biopsy. Osteoporos Int. 2010;21(2):263-73.

Doenças Reumatológicas

Editoras:
Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá
Rosa Maria Rodrigues Pereira

1 Estrutura e Função do Tecido Conjuntivo

Walcy Paganelli Rosolia Teodoro
Ricardo Fuller

SUMÁRIO

Introdução

O tecido conjuntivo origina-se do mesênquima e se caracteriza pela presença de diversos tipos de células imersas em uma rede de fibras e macromoléculas. Esta rede de fibras e proteínas, produzida por células denominadas fibroblastos, é chamada de matriz extracelular (MEC). A MEC é formada por um conjunto de moléculas versáteis que são secretadas pelas células, organizadas e imobilizadas no espaço extracelular, associando-se com a superfície das células que a produzem. A MEC integra as células ao seu microambiente, auxilia na organização dos tecidos e coordena diversos processos biológicos fundamentais para as células, como: crescimento, proliferação, expressão gênica, diferenciação e migração celular. A MEC é constituída por fibras de colágeno, elásticas, reticulares e pela substância fundamental (Figura 1). A substância fundamental é formada por um gel de macromoléculas alongadas altamente hidratadas (glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas adesivas) que se interligam a componentes fibrilares, denominados integrinas, proteínas responsáveis pela interação com o citoesqueleto celular (Figuras 1 e 2).

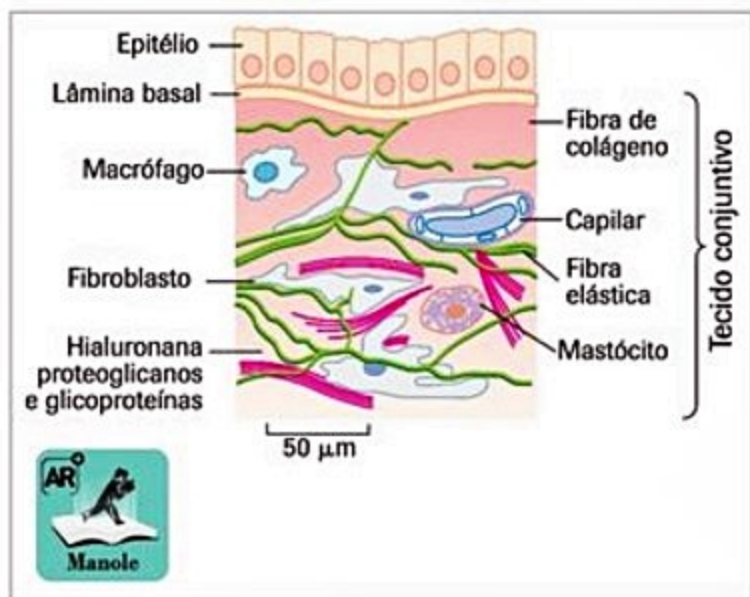



Figura 1. Tecido conjuntivo adjacente ao epitélio. Esse tecido contém uma variedade de células e componentes da matriz extracelular. Os fibroblastos são as células predominantes, as quais secretam abundante matriz extracelular.
Fonte: modificado de Alberts et al., 2002[1].

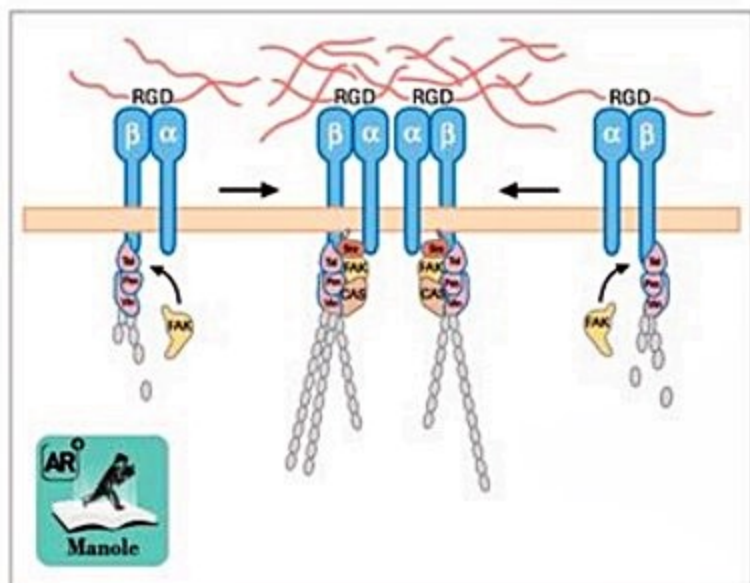



Figura 2. Interação das integrinas com a matriz extracelular pela sequência RGD (arginina-glicina-asparagina) e associação com proteínas do citoesqueleto celular.
Fonte: esquema modificado de http://homepage.smc.edu/wissmann_paul/anatomy2textbook/integrins.jpg

As propriedades específicas de cada tecido dependem da composição e disposição de suas fibras, em especial das fibras de colágeno, que são os componentes mais abundantes e amplamente distribuídos no organismo, exceto no sistema nervoso central (SNC). As características biomecânicas dos tecidos resultam da organização dos colágenos em macromoléculas que fornecem não apenas suporte, mas apresentam importante papel funcional, determinado por domínios proteicos específicos da molécula. Por muito tempo, atribuiu-se a esta proteína somente um papel estrutural, mas atualmente, sabe-se que apresenta uma ampla diversidade funcional e molecular. Alterações do colágeno por anormalidades na sua sequência, formação, proteólise, síntese ou mudanças fenotípicas podem originar diversas doenças, incluindo osteogênese imperfeita, esclerose sistêmica progressiva, síndromes como a de Marfan, Ehlers-Danlos e várias outras enfermidades.

Tipos de tecido conjuntivo

Existem vários tipos de tecido conjuntivo, com estrutura especialmente ligada à função. É possível classificar os tecidos conjuntivos em três grupos básicos:

1. Tecido conjuntivo propriamente dito – subdivide-se em frouxo, cuja função é de suporte e preenchimento, principalmente de órgãos, e tecido conjuntivo denso, ligado a estruturas que precisam de resistência à tração, como tendões e derme profunda. No primeiro, não existe predominância de componentes moleculares e celulares (compostos principalmente por fibroblastos e macrófagos). No tecido denso, predominam as fibras colágenas.
2. Tecido conjuntivo de propriedades especiais – subdividido em adiposo, elástico, reticular ou hemocitopoiético e mucoso.
3. Tecido cartilaginoso e ósseo.

Neste capítulo, é abordada a estrutura básica do tecido conjuntivo propriamente dito.

Colágeno

Estrutura molecular

As moléculas de colágeno constituem uma classe especial de glicoproteínas que apresentam importância fundamental para a MEC. Essas moléculas são formadas pelo entrelaçamento de três cadeias peptídicas, denominadas cadeias alfa, arranjadas numa conformação de tripla hélice, que é estabilizada por pontes de hidrogênio intercadeia, conferindo à molécula grande estabilidade, rigidez e forma de bastão. Essas cadeias podem ser idênticas (homotriméricas) ou distintas (heterotriméricas), sendo estas últimas mais frequentes.

As cadeias alfa do colágeno podem variar em tamanho, desde 662 até 3.152 aminoácidos. Cada uma delas possui uma sequência de aminoácidos característica. Existe uma sequência básica de aminoácidos que se repete várias vezes na molécula: glicina-X-Y, na qual X é frequentemente prolina e Y, hidroxiprolina que ocupam uma extensão de cerca de 1.000 resíduos de aminoácidos em tripla hélice (Figura 3).

Além disso, essas cadeias possuem sequências adicionais de 15 a 20 aminoácidos que não fazem parte da tripla hélice e são denominadas de telopeptídios, também conhecidos como extensão não colagenosa (NC) da molécula. Existem duas extensões, a NH_2 (aminoterminal) e COOH (carboxiterminal). Os colágenos podem ser divididos em subfamílias, com base na sua estrutura supramolecular: colágenos fibrilares que possuem a tripla hélice ininterrupta (colágeno tipos I, II, III, V, XI, XXIV, XXVII); formadores de rede (colágeno tipos IV, VI, VIII, X); associados a fibrilas com tripla hélice interrompida (FACITs; IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII); associados a membrana com tripla hélice interrompida (XIII, XVII, XXIII, XXV); MULTIPLEXINs (XV, XVIII) e de ancoragem (VII).

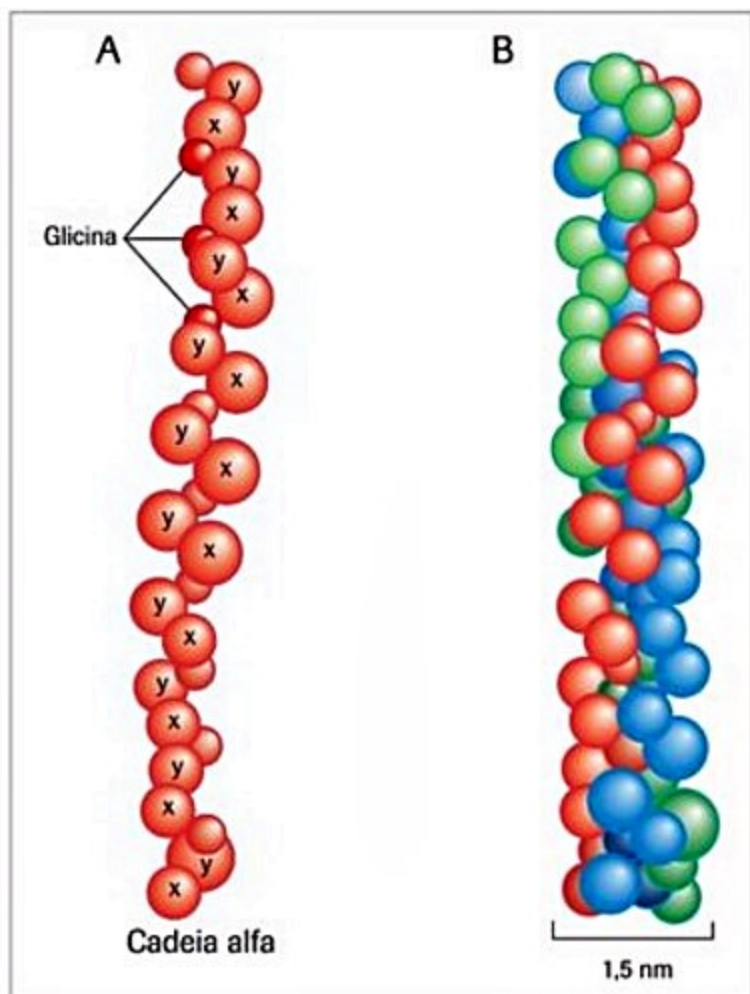



Figura 3. Estrutura de uma molécula de colágeno típica. (A) Modelo de parte de uma cadeia alfa, no qual cada aminoácido é representado por uma esfera. A cadeia contém cerca de 1.000 resíduos de aminoácidos e é enrolada na forma de hélice. Cada cadeia alfa é composta por uma série de sequências glicina-X-Y, na qual X e Y podem ser qualquer aminoácido (embora X seja comumente prolina e Y seja comumente hidroxiprolina). (B) Modelo de uma parte de uma molécula de colágeno com as três cadeias alfa, cada uma mostrada em cor diferente, arranjadas em forma de tripla hélice helicoidal. A glicina é um pequeno aminoácido suficiente para ocupar o interior da tripla hélice. Somente uma pequena porção da molécula fica exteriorizada para a matriz; a molécula inteira mede cerca de 300 nm de comprimento.
Fonte: modificado de Alberts et al., 2002[1].

O primeiro tipo de colágeno descrito foi o colágeno fibrilar do tipo I, cuja estrutura serviu de base para o reconhecimento dos outros tipos de fibras. Sua unidade básica é o pró-colágeno, constituído por três cadeias polipeptídicas, que possuem aproximadamente 1.050 aminoácidos com um peso molecular aproximado de 95.000 dáltons. A composição de aminoácidos, bem como a estrutura primária das cadeias alfa, é bastante peculiar, apresentando alto teor de glicina, prolina, hidroxiprolina e alanina, arranjados em uma unidade tripeptídica representada por (glicina-X-Y)n. As três cadeias formam uma estrutura em tripla hélice, mantida por pontes de hidrogênio e pontes cruzadas intra e intermoleculares. Essa conformação helicoidal dá à molécula alta estabilidade, rigidez em forma de bastão com dimensões de 300 a 315 nm. Os aminoácidos hidroxiprolina e hidroxilisina conferem à molécula alto grau de estabilidade. A hidroxiprolina é um dos aminoácidos mais frequentes nas cadeias alfa do colágeno. Esse aminoácido existe apenas no colágeno e na fração C1q do complemento, em quantidades mínimas. Sua dosagem pode expressar indiretamente o conteúdo de colágeno nos tecidos. As enzimas responsáveis pela reação de hidroxilação da molécula do colágeno são a prolil-4 e 3-lisil-hidroxilase, respectivamente. Alterações na síntese dessas enzimas podem resultar em mudanças na formação da tripla hélice e, consequentemente, desencadear o desenvolvimento de diversas síndromes.

Biossíntese do colágeno

Conforme já mencionado, a estrutura básica do colágeno é constituída por três cadeias peptídicas dispostas em tripla hélice, denominadas cadeias alfa. Essas cadeias alfa são sintetizadas primeiramente no retículo endoplasmático granular, de acordo com a codificação do RNA-mensageiro. Nessa fase, as cadeias alfa sofrem modificações pós-translacionais importantes, tais como a hidroxilação da prolina e da lisina para posteriormente dar início à formação das pontes dissulfídicas (S-S) no complexo de Golgi (Figura 4). No instante em que a hidroxilisina é formada, inicia-se uma nova etapa importante desse processo, que é a glicolização das cadeias.

As cadeias alfa contidas em vacúolos de secreção provenientes do complexo de Golgi são finalmente secretadas para o espaço extracelular (Figura 4). Após esse processo, as fibrilas de colágeno sofrem reações bioquímicas inter e intramoleculares, gerando ligações cruzadas, que dão maior estabilidade a essas fibrilas.

A modulação da síntese dos diferentes tipos de colágeno durante o desenvolvimento e a morfogênese, além da regulação da produção de colágeno durante a reparação do tecido conjuntivo, são fenômenos que envolvem a interação de diversos processos moleculares, que estão sendo estudados a fim de se esclarecer seu funcionamento.

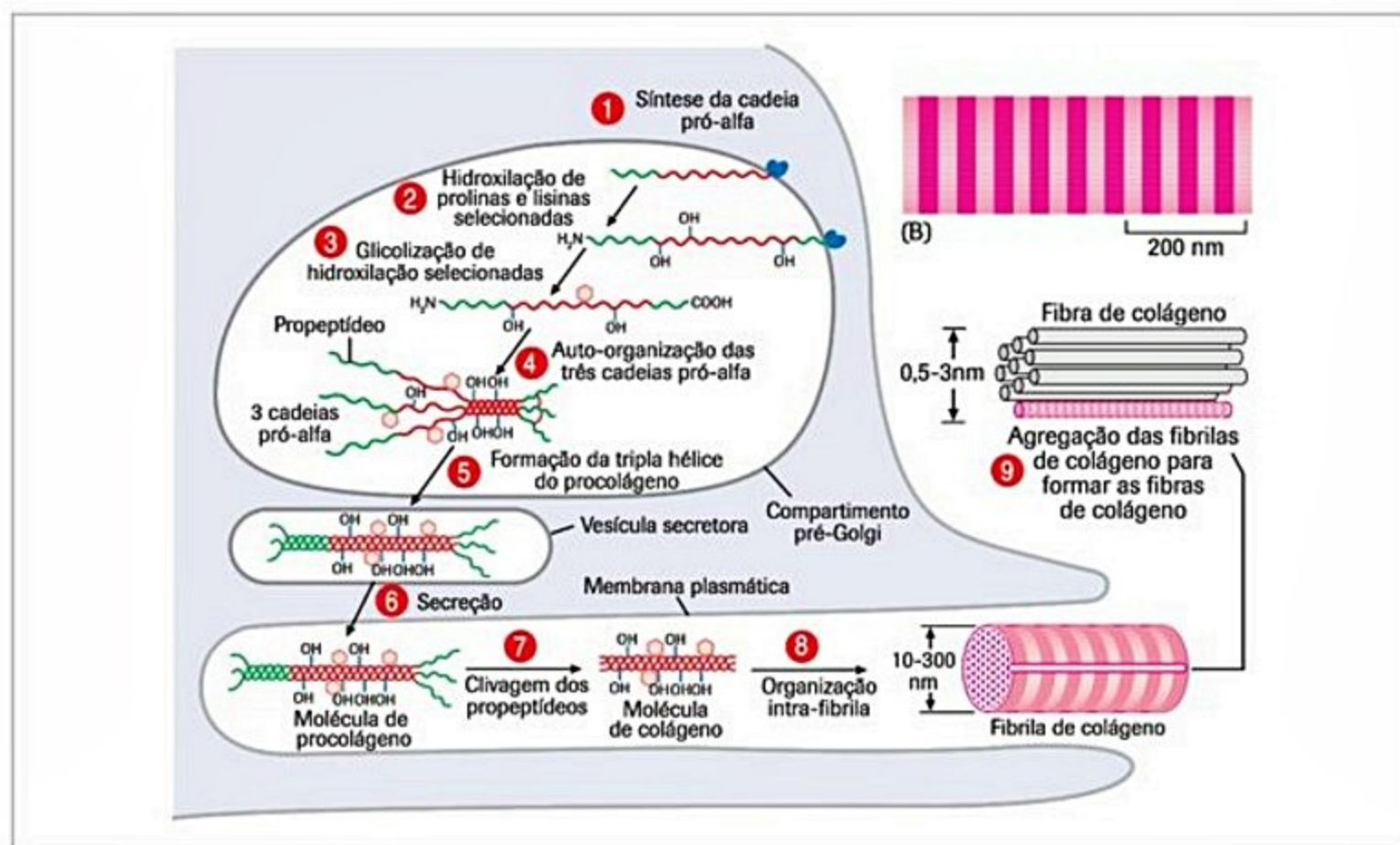



Figura 4. Os eventos intracelulares e extracelulares na formação das fibras de colágeno. Notar que estas são mostradas organizadas no espaço extracelular. As fibrilas de colágeno podem formar feixes ordenados no espaço extracelular e apresentam-se organizadas em grandes fibras de colágeno, as quais são visíveis ao microscópio óptico. As ligações cruzadas covalentes, que estabilizam a organização extracelular não são mostradas.
Fonte: modificado de Alberts et al., 2002[1].

Imunogenicidade da molécula de colágeno

A molécula de colágeno nativa tem determinantes antigênicos em sua região helicoidal, assim como nas extensões não helicoidais. Entretanto, o pró-colágeno apresenta maior antigenicidade, porque as extensões propeptídicas (NH_2 e COOH-terminal) apresentam maior imunogenicidade do que regiões do corpo da molécula (Figura 5).

Características dos colágenos I, III e V

Os colágenos dos tipos I, III e V estão presentes na maioria dos tecidos, como pele, tendões e pulmões, entre outros. Todos esses colágenos são fibrilares, porém os tipos I e III representam 80 a 90% do total de colágeno, enquanto o tipo V apresenta em torno de 2 a 5%.

O colágeno do tipo I é o mais abundante entre os colágenos fibrilares, forma fibrilas heterotípicas com outros colágenos e participa em processos de reparação tecidual. Quimicamente, é formado por uma molécula heterotrímera, composta por duas cadeias α_1(I) e uma cadeia α_2(I), a partir dos genes *COL1A1* e *COL1A2*. Entre as características do colágeno tipo I, destaca-se a presença do aminoácido glicina, que constitui um terço do total de aminoácidos nas cadeias α_1(I) e α_2(I), o que se reflete na frequência em que aparece a sequência glicina-X-Y na molécula, além da ausência do aminoácido cisteína, presente em colágenos não fibrilares.

As células reconhecem o colágeno tipo I nativo por meio das integrinas (proteínas integrais da membrana celular), do meio extracelular para o intracelular e ativam a secreção de algumas proteínas específicas, assim como as do citoesqueleto de actina.

O colágeno do tipo III também é predominante no tecido conjuntivo de vários órgãos, apresentando peso molecular de cerca de 300.000 dáltons. Sua estrutura é homotrímera, formada por três cadeias alfa do colágeno III idênticas [α1(III)]$_3$, ligadas por pontes de sulfeto. Está presente principalmente na derme, formando fibras reticulares finas, com cerca de 20 nm de diâmetro. Apesar disso, ele também contribui para a sustentação da pele e estima-se que represente cerca de 15% do total de colágeno nesse tecido. Esse tipo de colágeno apresenta na sua molécula alto índice do aminoácido glicina, o que confere certa instabilidade à tripla hélice, tornando-o mais suscetível à ação enzimática.

O colágeno tipo V foi originalmente isolado da placenta humana e de extratos de pele. O tipo V placentário é heterotrímero e composto por três cadeias alfa distintas, α_1(V), α_2(V) e α_3(V), sendo esta última proporcionalmente menor em relação às outras duas cadeias. Entretanto, são encontradas outras isoformas, sendo a mais abundante e amplamente distribuída a forma heterotrímera [$\alpha_1(V)_2\ \alpha_2(V)$], composta por duas cadeias α_1(V) e uma cadeia α_2(V), encontrada em vários tecidos, como pele, pulmão, rim, entre outros, além da forma homotrímera [$\alpha_1(V)_3$] em tecido embrionário.

Sabe-se que, normalmente, o tipo V é encontrado adjacente a algumas membranas basais, como âmnio, epitélio renal e endotélio vascular, associado com condrócitos e células musculares lisas, sendo estas últimas as que mais sintetizam esse tipo de colágeno.

Esse colágeno é essencial como elemento estrutural de suporte, embora presente em pequenas proporções nos tecidos, além de participar na adesão, migração e proliferação celular, regular o início da fibrila e possuir afinidade a macromoléculas, como heparina, trombospondina, DNA e insulina. Portanto, o tipo V apresenta, provavelmente, funções biológicas importantes que podem facilitar a propagação da resposta celular em processos normais e patológicos.

Figura 5. Representação esquemática dos domínios antigênicos de procolágenos e colágenos. Os domínios individuais específicos para procolágeno são as amino (NH2-propeptídio) e carboxi (COOH-peptídio terminal) encontradas somente na forma de procolágeno. A molécula de colágeno nativo tem determinantes antigênicos na região helicoidal, assim como em extensões não helicoidais.
Fonte: modificado de Hay, 1981[7].

Características dos colágenos II, IX e XI

Os colágenos tipos II, IX e XI constituem as fibrilas heterotípicas nos tecidos cartilaginosos (Figura 6). O colágeno tipo II é a mais abundante proteína fibrilar encontrada na cartilagem articular, constituindo o arcabouço da fibrila heterotípica nesse tecido, com cerca de 80 a 85% do conteúdo de colágeno. O tipo II é homotrímero, ou seja, formado por três cadeias α_1 do tipo II idênticas. Ao contrário do colágeno tipo II, os colágenos tipos IX e XI são heterotrímeros, ou seja, formados por três cadeias alfa diferentes, e juntos compõem cerca de 5 a 10% do total do colágeno da cartilagem.

O colágeno tipo IX é um membro dos colágenos associados às fibrilas, com triplas hélices ininterruptas. Esse colágeno é formado pelas cadeias α_1(IX), α_2(IX) e α_3(IX), as quais são codificadas por genes distintos. As funções propostas para o colágeno tipo IX são oferecer espaçamento entre fibrilas individuais, atuar como uma "cola" que liga fibrilas de colágeno tipo II diferentes e se ligar a proteoglicanos e outras moléculas da matriz, e, desse modo, contribuir para a ligação das fibrilas de colágeno com outros elementos da matriz.

Figura 6. Diagrama mostrando a estrutura molecular das fibrilas de colágeno na cartilagem. As fibrilas são compostas de uma ordem alternada de moléculas de colágeno tipo II (linhas pretas) e colágeno tipo XI (linhas amarelas). As moléculas de colágeno IX estão localizadas na superfície das fibrilas; ligações cruzadas covalentes entre moléculas de colágeno tipos IX e II e entre diferentes moléculas de colágeno tipo IX estabilizam essa associação. Para melhor entendimento, o sítio de ligação para glicosaminoglicanas (GAG) na cadeia α_2(IX) é mostrado somente para uma molécula de colágeno tipo IX no diagrama.
Fonte: modificado de Olsen, 1997[7].

O colágeno tipo XI, também importante elemento da cartilagem articular, é formado pelas cadeias α_1(XI), α_2(XI) e α_3(XI), com comprimento de 300 nm, e mantém estruturalmente um domínio globular (-NH2 terminal) não tripla hélice na formação de sua molécula.

Analogamente ao colágeno tipo V, o tipo XI está localizado, em grande parte, dentro da fibrila de colágeno, e é fundamental na fibrilogênese, uma vez que regula o diâmetro da fibrila de colágeno, impedindo a adição extra de colágeno tipo II e garantindo, assim, a formação de fibrilas finas.

Fibras reticulares

As fibras reticulares apresentam-se em forma de rede, tendo como principal função o apoio entre as células. Estas fibras, com diâmetro de 0,5 a 2 nm, são formadas principalmente pelo colágeno do tipo III ao lado de teor elevado de glicoproteínas e proteoglicanos, apresentando estriação transversal, típica das moléculas de colágeno. As fibras reticulares são o principal arcabouço de sustentação das células do baço, linfonodos e medula óssea, assim como das células musculares, epiteliais do fígado, rins e glândulas endócrinas. Sua disposição em rede e seu pequeno diâmetro criam condições para que alguns órgãos sofram modificações em sua forma e volume, como artérias, fígado, útero e outros.

Fibras elásticas

A rede de fibras elásticas na matriz extracelular fornece a elasticidade e a resistência necessária para o perfeito funcionamento de tecidos e órgãos como pele, vasos sanguíneos e pulmão em grande parte dos vertebrados. Estas fibras são cerca de quatro vezes mais extensíveis que outras fibras da matriz extracelular com o mesmo diâmetro. Nos tecidos, as fibras elásticas encontram-se entrelaçadas com as fibras de colágeno para limitar a sua capacidade de extensão e, desse modo, evitar que os tecidos se rompam.

A elastina, principal componente das fibras elásticas, é uma proteína altamente hidrofóbica, com cerca de 750 aminoácidos de comprimento, rica em prolina e glicina; porém, ao contrário do colágeno, não é glicosilada, contém pouca hidroxiprolina e nenhum resíduo de hidroxilisina.

A elastina é a proteína da matriz extracelular predominante em artérias (como na aorta), compreendendo cerca de 50% do seu peso seco. Mutações no gene da elastina que causam deficiência dessa proteína em camundongos ou humanos resultam em estreitamento da aorta ou de outras artérias como resultado da excessiva proliferação de células do músculo liso na parede desses vasos. Aparentemente, a elasticidade normal de uma artéria é requerida para limitar a proliferação dessas células.

As fibras elásticas são também compostas por uma lâmina de microfibrilas, com diâmetro de cerca de 10 nm, que recobre a elastina. As microfibrilas são formadas por diferentes glicoproteínas, incluindo a fibrilina, que se liga à elastina e tem papel essencial na integridade das fibras elásticas. Mutações no gene da fibrilina resultam em síndrome de Marfan, uma doença genética relativamente comum em humanos, que afeta os tecidos conjuntivos ricos em elastina. As microfibrilas são importantes para a organização das fibras elásticas e aparecem antes da elastina no desenvolvimento dos tecidos, fornecendo suporte no qual as moléculas de elastina são depositadas. À medida que estas são depositadas, as microfibrilas assumem uma posição periférica na fibra em crescimento.

Proteoglicanos

Os proteoglicanos são proteínas extracelulares ligadas a uma classe especial de um complexo polissacarídio negativamente carregado, os glicosaminoglicanos (GAG), que apresentam como principal função a resistência à compressão e o preenchimento de espaços.

A estrutura dos proteoglicanos consiste, no geral, em vários GAG, unidos covalentemente a uma proteína central, formando complexos que se ligam por uma das extremidades a outro glicosaminoglicano de cadeia longa (hialuronana), por meio de proteínas de ligação (PL), criando uma enorme macromolécula semelhante a uma escova, com peso molecular na ordem de milhões de dáltons.

Os GAG proporcionam a elasticidade ao tecido cartilaginoso, propriedade importante para resistir às forças de tensão às quais as articulações diartrodiais estão submetidas. Por outro lado, nos tecidos conjuntivos densos e compactos, como tendões e ossos, a proporção de glicosaminoglicanos é pequena e a matriz é extremamente rica em fibras de colágeno, proporcionando maior resistência.

Na cartilagem, os glicosaminoglicanos predominantes são o sulfato de condroitina e o sulfato de queratina. Estes são ligados à proteína central, formando complexos denominados agrecanos, os quais se ligam a uma longa molécula de hialuronana, formando os agregados de agre-

canos (Figura 7). As moléculas de agrecano proporcionam à cartilagem a capacidade de reverter a deformação.

O agrecano apresenta mudanças estruturais em sua síntese com o avanço da idade, como a diminuição na média de comprimento das cadeias de sulfato de condroitina e o aumento no número e no comprimento das cadeias de sulfato de queratina. Também sofrem mudanças na matriz extracelular, como um reflexo da ação de enzimas proteolíticas (p. ex., agrecanase e estromelisina), resultando em uma deficiência nas cadeias de glicosaminoglicanos. Estas enzimas estão presentes no condrócito e são ativadas de modo controlado, como mecanismo regulador do *turnover* fisiológico da MEC. Além disso, esse mecanismo se presta a adaptar o tecido à demanda mecânica do momento.

Além do agrecano, a cartilagem articular contém dois outros proteogliclicanos menores denominados biglicano e decorina, com peso molecular de aproximadamente de 100 Kd e 70 Kd, respectivamente. Em tecidos jovens, o biglicano e a decorina estão presentes em proporção equimolar, porém, em cartilagens mais velhas, a decorina está presente em proporções muito maiores. Estes proteoglicanos interagem com outras macromoléculas dentro da matriz extracelular, incluindo colágenos, fibronectina e fatores de crescimento. A ligação destes proteoglicanos menores à fibronectina restringe a adesão e a migração celular, podendo inibir o processo de reparo tecidual.

A fibromodulina na cartilagem articular é um proteoglicano de 50 a 65 Kd, o qual parece estar associado primariamente com as fibras de colágeno. Este difere do biglicano e da decorina por causa da presença de domínios globulares nas regiões carboxila e aminoterminais. Esses domínios estão separados por uma série de sequências repetidas ricas em leucina, substituídas por cadeias estendidas de sulfato de queratina.

Figura 7. Desenho esquemático de um proteoglicano, o agregado de agrecam, de cartilagem fetal bovina. Este consiste em cerca de 100 monômeros de agrecano, ligados não covalentemente a uma simples cadeia de ácido hialurônico, por meio de duas proteínas ligantes para a proteína central do proteoglicano e para a cadeia de ácido hialurônico, estabilizando deste modo o agregado.
Fonte: modificado de Alberts et al, 2002[1].

Células do tecido conjuntivo

Fibroblastos

A presença de tecido conjuntivo nos diferentes órgãos está frequentemente associada a uma das mais abundantes e importantes células desse tecido, os fibroblastos (ver Figura 1). São sempre encontrados ao lado das fibras do tecido conjuntivo e são os responsáveis por sua síntese, não só durante a fibrilogênese, mas também durante a manutenção do sistema de fibras estabelecido.

É uma célula móvel, porém de movimentação lenta. Quando esta célula está com intensa atividade sintética, apresenta morfologia diferente daquelas situadas entre as fibras do tecido conjuntivo. Por essa razão, alguns autores reservam a designação de fibroblasto para a célula mais ativa e fibrócito para as com pouca atividade sintética.

O fibroblasto possui prolongamentos citoplasmáticos, um núcleo claro e ovoide, cromatina fina e nucléolo evidente. Seu citoplasma é rico em retículo endoplasmático granular e aparelho de Golgi desenvolvido.

Estas células possuem um papel decisivo no reparo tecidual, depositando proteínas da matriz extracelular em resposta ao processo de lesão vascular. A função reparativa pode ser uma resposta à lesão física ou outros tipos de degradação do tecido, respondendo a um conjunto de sinais de seu microambiente.

A estimulação excessiva dos fibroblastos pode levar a uma ativação persistente, desencadeando processo de fibrose, com aumento da matriz extracelular, em especial de colágeno, que é depositado independentemente do aumento do número de células.

Um dos eventos principais do processo de cicatrização é o infiltrado de fibroblastos do tecido circundante para a matriz extracelular, onde se proliferam e diferenciam-se em células chamadas miofibroblastos, que possuem características fenotípicas e comportamento semelhante aos dos fibroblastos e células musculares lisas. Em condições normais, os miofibroblastos participam da síntese de matriz extracelular, promovem a contração da lesão e cicatrização, contribuindo para a diminuição da resposta fibrótica. No conjuntivo adulto, os fibroblastos não se dividem com frequência, entrando em mitose somente quando há necessidade.

Células transitórias

Outros tipos de células encontrados no tecido conjuntivo, quase tão numerosos quanto os fibroblastos, são os macrófagos (ver Figura 1), que podem ser fixos ou apresentar movimento ameboide. São células fagocitárias com morfologia variável conforme seu estado funcional e localização. O núcleo dos macrófagos é ovoide ou

em forma de rim, com cromatina condensada. Estas células atuam como elementos de defesa, fagocitando restos celulares, assim como material intercelular alterado, bactérias e partículas inertes. Os macrófagos podem secretar diferentes substâncias, que são extremamente importantes para o sistema imunológico do organismo. Alguns macrófagos são denominados células dendríticas ou apresentadoras de antígenos, que, com seus prolongamentos, aumentam a superfície celular facilitando a resposta imunológica. Ainda, quando estas células são estimuladas por substâncias estranhas, são denominadas macrófagos ativados, que apresentam maior atividade fagocitária, capacidade de digestão, aumento lisossomal e estimulam a atividade de outras células. Os macrófagos são originados dos monócitos, células sanguíneas que atravessam as paredes das vênulas e capilares penetrando no tecido, onde adquirem o aspecto de macrófago.

O mastócito (ver Figura 1) é uma célula inflamatória, globosa e grande que apresenta grânulos basófilos, sendo relativamente numerosa no tecido conjuntivo. O núcleo do mastócito é esférico, mas não pode ser visto com frequência, por causa da presença dos grânulos citoplasmáticos. Sua principal função é a produção de mediadores químicos do processo inflamatório. Os grânulos do mastócito são metacromáticos, porque contêm grande quantidade de heparina ou sulfato de condroitina e glicosaminoglicanos sulfatados. Os principais mediadores produzidos pelos grânulos são a histamina e o fator quimiotático dos eosinófilos na anafilaxia, conhecido como ECF-A (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*), e também os leucotrienos ou SRS-A (*slow reacting substance of anaphylasis*). Além disso, a superfície dos mastócitos apresenta receptores específicos para imunoglobulina E, produzida pelos plasmócitos.

Por sua vez, os plasmócitos são pouco numerosos no tecido conjuntivo normal, mas apresentam-se em grande quantidade em áreas de inflamação crônica. Os plasmócitos são células ovoides, com citoplasma muito basófilo, em virtude da grande quantidade de retículo endoplasmático rugoso. Seu núcleo é esférico e possui cromatina com grumos compactos e grosseiros, adquirindo o aspecto de roda de carroça. Os plasmócitos sintetizam e secretam anticorpos, que são proteínas específicas (imunoglobulinas) produzidas pelo organismo em resposta a moléculas estranhas (antígenos).

Outras células também estão presentes no tecido conjuntivo normal, como as células adiposas, especializadas no armazenamento de gorduras neutras, e os leucócitos ou glóbulos brancos, sendo os neutrófilos, os eosinófilos e os linfócitos os tipos mais frequentes.

Aplicação clínica

No século passado, a reumatologia ganhou significativo avanço com o desenvolvimento da imunologia, especialmente na compreensão das doenças difusas do tecido conjuntivo, enfermidades com importante participação de autoanticorpos dirigidos contra diferentes componentes celulares e tissulares, como é observado, por exemplo, no lúpus eritematoso sistêmico. As diferentes agressões ao tecido conjuntivo seriam decorrentes de fenômenos imunológicos ocorridos no interior do sistema vascular, com participação de imunocomplexos e sistema complemento, que levariam à destruição do complexo endotélio-membrana basal de diferentes tecidos, como o sistema vascular, o glomerular e o cutâneo. Outro mecanismo de lesão tecidual ou celular decorrente do distúrbio da imunidade humoral resultaria da ação direta dos autoanticorpos, como observado na anemia hemolítica ou síndrome de Goodpasture. Outras doenças originavam-se de distúrbios na imunidade mediada por células, como as descritas em algumas formas de vasculites, como a granulomatose de Wegener e a arterite de células gigantes.

Recentemente, houve a percepção de que avanços imunológicos, isolados, não eram suficientes para explicar a patogênese de diferentes enfermidades reumáticas, como osteoartrite, osteoporose, esclerose sistêmica, osteogênese imperfeita, tendinopatias degenerativas, enfermidades reumáticas de cunho metabólico como diabetes, doenças hereditárias (síndrome de Marfan, Ehler-Danlos) etc. Estas enfermidades são vistas com grande frequência no dia a dia do reumatologista e, para a sua compreensão, foi necessário que houvesse importante aprofundamento científico dos mecanismos patológicos que acontecem na MEC dos tecidos, envolvendo células, fibras e substância fundamental. Assim, na compreensão da osteoartrite foi necessário esclarecer as razões que levam a cartilagem a perder a sua função de amortecedor de choques, descobrindo-se o papel das citocinas, dos condrócitos, das fibras de colágenos e das metaloproteinases no desencadeamento desta frequente enfermidade degenerativa.

Da mesma forma, os pesquisadores têm aumentado o número de estudos que tentam esclarecer as causas que levam um tendão à ruptura. Tem-se analisado as implicações de alterações mecânicas na vascularização e desta nas propriedades biológicas dos diferentes componentes matriciais, em especial das fibras colágenas, condrócitos, metaloproteinases e na angiogênese. A esclerose sistêmica pertence ao grupo das enfermidades que compõem as doenças difusas do tecido conjuntivo; somente agora, com avanços nos estudos morfológicos, bioquímicos e de biologia molecular dos diferentes componentes da MEC, foi possível obter progressos que explicam a produção excessiva de colágeno e vasculopatia em diferentes tecidos.

Em relação às doenças hereditárias, descobriu-se que, na síndrome de Ehlers-Danlos, havia aumento da expressão do gene COL5A1, o que causaria hipermobilidade articular e frouxidão do tecido cutâneo. A compreensão das funções e propriedades biológicas dos componentes matriciais tem trazido novas perspectivas no tratamento das enfermidades reumáticas. Existem estudos demostrando que a tolerância oral com colágeno tipo II pode trazer benefícios clínicos aos pacientes com artrite reumatoide. Na mesma linha de pesquisa, a tolerância nasal com colágeno tipo V tem se mostrado eficaz na regressão das com-

plicações observadas em modelo experimental de esclerose sistêmica. Este colágeno também se mostrou eficaz na diminuição de células inflamatórias no tecido conjuntivo sinovial em modelo experimental de artrite e na regressão da bronquiolite obliterante em ratos transplantados.

Considerações finais

O estudo dos componentes da MEC nas doenças reumáticas, autoimunes e degenerativas abre um grande campo na compreensão de mecanismos e sinais que estimulam as células do tecido conjuntivo a aumentar a produção de moléculas da MEC que, em algumas doenças reumáticas, apresenta-se alterada. Este fato resulta no desequilíbrio entre as micro e macromoléculas da MEC, com consequente mudança de função do tecido conjuntivo nessas enfermidades.

Referências bibliográficas

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Biologia molecular da célula. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. p.1131-204.
2. Hay ED. Collagen and embryonic development. In: Hay ED. Cell biology of extracellular matrix. New York: Plenum, 1981. p.379-409.
3. Olsen BR. Collagen IX. Int J Biochem Cell Biol. 1997;29:555-8.
4. Bachinger HP, Mizuno K, Vranka JA, Boudko SP. Collagen formation and structure. Portland: Oregon Health &Science University, 2010.
5. Birk DE. Type V collagen: heterotypic type I/V collagen interactions in the regulation of fibril assembly. Micron. 2001;32:223-37.
6. Bonod-Bidaud C, Roulet M, Hansen U. In vivo evidence for a bridging role of a collagen V subtype at the epidermis-dermis interface. J Invest Dermat. 2012;132:1841-184.
7. Gelse K, Poschl E, Aigner T. Collagens: strutcture, function and byosynthesis. Advanc Drug Delivery Reviews. 2003;55:1531-46.
8. Gordon MK, Hahn RA. Collagens. Cell Tissue Res. 2010;339: 247-57.
9. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter bases da histologia. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p.51-70.
10. Prockop DP, Kiviriko KL, Tuderman L, Guzman NA. The biosynthesis of collagen and its disorders. N Engl J Med. 1979;301:12-23.
11. Ricard-Blum S. The collagen family. Cold Spring Harb Perspect Biol 2011;3(1):a004978.
12. Ricard-Blum S, Dublet B, Rest MDV. Unconventional collagens: types VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIV, XVI and XIX. Protein Profile Series. Oxford: Oxford University Press, 2000.

2 Abordagem do Paciente com Doença Reumatológica

Fernanda Rodrigues Lima
Samuel Katsuyuki Shinjo

SUMÁRIO

Introdução

O atendimento inicial a um paciente com um possível diagnóstico reumatológico gera uma das consultas de maior duração na área clínica. Isso acontece porque, por um lado, a maior parte das doenças reumatológicas apresenta um grande potencial de acometimento sistêmico. Por outro lado, são vários os geradores de dor nas queixas musculoesqueléticas; portanto, tudo isso exige do clínico uma anamnese detalhada e a execução minuciosa do exame físico geral e do aparelho locomotor.

Desse modo, para que o clínico não se perca no meio de tantos sintomas e possíveis diagnósticos diferenciais, é importante seguir uma boa propedêutica no atendimento ao paciente com uma queixa reumatológica, usando, para tal, esquemas e fluxogramas padrões. Essa é a proposta deste capítulo.

Anamnese

Identificação

É preciso levar em consideração os dados da identificação (idade, sexo, etnia, profissão, procedência), uma vez que essas informações se correlacionam com diversas doenças reumatológicas (Quadro 1).

História da moléstia atual

A história da moléstia atual compreende um relato minucioso dos sinais e sintomas que contribuem para a condição clínica do paciente.

A dor é a principal queixa dos pacientes com doenças reumatológicas e, em geral, é o sintoma que guia a investigação clínica. Os outros sintomas no aparelho locomotor associados às doenças reumatológicas são rigidez articular, fadiga e fraqueza muscular. A seguir, serão abordados esses sintomas e suas implicações com as doenças.

Dor

A dor é definida como qualquer experiência sensorial desagradável que pode ou não estar associada a algum dano tecidual. Clinicamente, a dor é a queixa que mais comumente leva o paciente ao médico. Trata-se de um sintoma complexo, de caráter extremamente subjetivo, de difícil mensuração e descrição. Portanto, é importante que o médico, durante a narrativa da dor feita pelo paciente, tente extrair as informações apresentadas a seguir.

Características da dor

Dependendo da estrutura do aparelho locomotor acometida, a dor se manifesta de forma diferente; por isso, é importante que o paciente tente descrever a sensação da melhor forma possível. A dor da neurite tem um caráter parestésico e é descrita como "choque" ou "queimação". A dor muscular é "em aperto" ou "em fisgada". A dor óssea é descrita como "profunda", uma "pontada", enquanto as dores tendíneas e articulares, embora muito inespecíficas na descrição das características, são facilmente localizáveis.

Extensão da dor

A dor pode ser localizada em uma articulação (monoarticular), em um membro (monossegmentar) ou em uma região (cervical ou lombar). A dor articular pode ser oligoarticular, quando acomete até 4 articulações, ou poliarticular, quando afeta mais de 4 articulações.

Os quadros localizados lembram mais lesão por esforço repetitivo (como fratura por estresse) e artropatias inflamatórias monoarticulares.

Quadro 1. Relação entre os dados demográficos e diversas doenças reumatológicas

Idade	Criança	Doença de Kawasaki Febres periódicas intermitentes Artrite idiopática juvenil Febre reumática
	Adolescente	Púrpura de Henoch-Schönlein Artrite idiopática juvenil Febre reumática
	Jovem	Lúpus eritematoso sistêmico
	Adulto	Artrite reumatoide Síndrome de Sjögren Esclerose sistêmica
	Idoso	Osteoartrite Arterite de células gigantes Polimialgia reumática
Sexo	Feminino	Lúpus eritematoso sistêmico Fibromialgia Síndrome de Sjögren Esclerose sistêmica
	Masculino	Espondilite anquilosante Artrite reativa Gota Poliarterite nodosa Miopatia por corpos de inclusão
Cor	Negra	Lúpus eritematoso sistêmico Dermatomiosite
	Amarela	Doença de Kawasaki Arterite de Takayasu
	Branca	Polimialgia reumática
Profissão		Síndrome de Caplan Síndrome de Erasmus
Procedência	Mediterrâneo	Febres periódicas
	Oriente	Arterite de Takayasu
	Turquia	Doença de Behçet

Duração e forma de início da dor

A forma de início da dor é um dado relevante, por exemplo, na investigação de uma lombalgia. Uma dor de início agudo após um esforço provavelmente está associada a uma hérnia de disco, enquanto a sacroileíte das espondiloartrites cursa com lombalgia de início insidioso. A dor articular com mais de 8 semanas de duração é denominada crônica e chama a atenção para determinadas doenças inflamatórias sistêmicas, como espondiloartrites.

Localização anatômica da dor

É importante que o médico estimule o paciente a descrever anatomicamente ou mesmo apontar a região afetada pela dor, para esclarecer melhor. A dor óssea é pontual e, como já mencionado, o paciente tende a descrevê-la como uma dor "profunda", que piora quando há sobrecarga sobre a estrutura óssea afetada. Deve-se considerar a possibilidade de fraturas por osteoporose/estresse ou metástases ósseas.

A dor na bursa também é localizada, pontual e, em geral, desencadeada com a pressão digital (Figura 1). Não piora com a mobilização do segmento afetado, ao contrário da dor no tendão, que, embora tenha uma representação anatômica semelhante, quando estimulado em determinadas manobras contra resistências, provoca piora na dor do paciente.

Figura 1. Bursite olecraniana.

A dor em estruturas nervosas tem uma distribuição que respeita os dermátomos, e o paciente tende a descrever um padrão de irradiação. Um exemplo clássico é a dor parestésica das ciatalgias.

A dor na região entre as articulações pode ser muscular ou óssea. Em geral, a dor muscular (mialgia) tende a ser difusa e mal definida; quando é acompanhada de quadro inflamatório (miosite), cursa também com fraqueza. Se a dor e a fraqueza forem localizadas, deve-se suspeitar de ruptura parcial ou total do músculo afetado.

A dor articular (artralgia) também é bem localizada, mas, diferentemente do que acontece com a bursa e o tendão afetado, neste caso a dor tende a aparecer em qualquer plano de mobilização passiva ou ativa. Quando o paciente também descreve algum dos outros sinais cardinais (eritema, edema, calor, dor ou perda de função), apresenta-se o quadro de artrite (Figuras 2 e 3).

A artrite pode ser definida de acordo com a forma de apresentação em relação a uma linha de tempo. Ela é chamada migratória se o quadro inflamatório migra de articulações, no decorrer da evolução, como acontece na febre reumática e no reumatismo palindrômico. Ela é aditiva quando o número de articulações acometidas vai se somando com o decorrer da história, como ocorre na artrite reumatoide. Pode ainda ser recorrente quando entra em remissão por um período e retorna novamente nas mesmas articulações ou em articulações diferentes, como ocorre nas febres familiares periódicas.

Para facilitar a investigação diagnóstica, as diversas apresentações das artrites foram didaticamente divididas em algoritmos, tendo como bases a forma de início e a forma de apresentação dos sintomas (Figura 4) e o tipo de articulação acometida (Figura 5).

Desencadeantes da dor

A relação da dor com o repouso e os movimentos proporciona informações importantes para o médico poder

■ **Figura 2.** Artrite com eritema e aumento de volume em articulação esternoclavicular.

■ **Figura 3.** Derrame volumoso que promove déficit de amplitude em joelho.

Artrite

Aguda

Mono

1. Infecção:
   Gonocócica
   Não gonocócica
2. Induzida por cristais:
   Urato monossódica (gota)
   Di-hidrato pirofosfato de cálcio (pseudogota)
3. Trauma

Oligo

1. Infecção:
   Gonocócica disseminada
   Endocardite bacteriana
   Viral
2. Pós-infecciosa?
   Artrite reacional
   Febre reumática
3. Espondiloartrites:
   Artrite reativa
   Espondilite anquilosante
   Artrite psoriásica
   Enteroartropatias
4. Oligoartrite em artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Still
5. Gota e pseudogota

Poli

1. Comum:
   Infecção viral (parvovírus B19, hepatite B, rubéola)
   Doença de Lyme
   Artrite reumatoide
   Lúpus eritematoso sistêmico
2. Incomum:
   Paraneoplásica
   RS3PE
   Sarcoidose
   Doença de Still
   Sífilis secundária
   Doença de Whipple
   Vasculite

Crônica

Mono

1. Infecção:
   Gonocócica
   Não gonocócica
   Micobacteriose
   Fúngica
   Viral
2. Induzida por cristais:
   Urato monossódico (gota)
   Di-hidrato pirofosfato de cálcio (pseudogota)
   Hidroxiapatita
3. Outros:
   Sarcoidose
   Febre familiar mediterrânea
   Amiloidose
   Sinovite vilonodular
4. Não inflamatório
   Osteoartrite
   Condromalácia patelar
   Osteonecrose
   Artropatia de Charcot
   Amiloidose
   Sarcoidose

Oligo

1. Inflamatória:
   Espondiloartrites
   Artrite reumatoide
   Gota
   Endocardite bacteriana
   Sarcoidose
   Doença de Behçet
   Doença celíaca
   Policondrite recidivante
2. Não inflamatória:
   Hipotireoidismo
   Amiloidose
   Osteoartrite

Poli

1. Inflamatória:
   Artrite reumatoide
   Lúpus eritematoso sistêmico
   Espondiloartrite
   Gota
   Lúpus induzido por drogas
   Paraneoplásica
   RS3PE
   Doença de Still do adulto
   Vasculite
   Doença de Whipple
2. Não inflamatória:
   Osteoartrite generalizada
   Hemocromatose
   Di-hidrato pirofosfato de cálcio (pseudogota)

■ **Figura 4.** Diagnóstico diferencial de artrite de acordo com a duração dos sintomas e a forma de apresentação.

ATM: artrite reumatoide

Atlanto-axial: artrite reumatoide

Coluna vertebral: espondiloartrites

Sacroilíaca: espondiloartrites

Grandes articulações periféricas:
Artrite reumatoide
Lúpus eritematoso sistêmico
Gota
Espondiloartrites
Osteoartrite

Pequenas articulações periféricas:
Artrite reumatoide
Osteoartrite
Gota
Pseudogota
Lúpus eritematoso sistêmico
Artrite psoriásica

Figura 5. Articulações envolvidas e doenças mais frequentemente associadas.

estabelecer um diagnóstico. Quadros inflamatórios tendem a doer mais no repouso, como artrite reumatoide e espondilite anquilosante. Já doenças ocupacionais e esportivas pioram durante a execução da atividade laborativa e esportiva, respectivamente. O médico deve indagar o paciente sobre outros possíveis desencadeantes, como fatores emocionais (fibromialgia, cervicalgias e lombalgias crônicas), traumas ou esforços fora da rotina (lesões em tendões, bursas e ligamentos), dieta hiperproteica (crise de artrite por gota) e ganho recente e rápido de peso (artralgia mecânica em articulações de membros inferiores). No interrogatório dos diversos sistemas corpóreos, serão comentados aspectos adicionais que são úteis na pesquisa dos desencadeantes de dor.

Rigidez articular

Na sua descrição, o paciente não consegue distinguir muito bem a diferença entre rigidez articular e perda de amplitude articular. Cabe ao médico, durante a anamnese e posteriormente no exame físico, estabelecer o *status* desses dois importantes parâmetros funcionais.

A rigidez articular é a diminuição temporária (de minutos a horas) da mobilidade da articulação afetada. Esse sintoma aparece após período em que a articulação está em repouso prolongado. A rigidez do tipo protocinética é aquela rigidez que aparece nos primeiros minutos do movimento após qualquer repouso um pouco mais prolongado e que se dissipa logo em seguida. É tipicamente descrita na osteoartrite. A rigidez do tipo inflamatória aparece logo que o paciente acorda pela manhã e demora pelo menos 1 hora para diminuir no decorrer do dia. Está diretamente relacionada com a atividade de doença. É tipicamente descrita na artrite reumatoide.

A perda da amplitude articular é um déficit que a articulação possui para atingir todos os planos de movimento. Essa perda pode ser definitiva ou reversível, de acordo com a extensão do processo inflamatório/degenerativo ou mesmo do derrame (Figura 3) que acometeu a articulação avaliada. Cabe ao médico quantificar a extensão do acometimento da perda de amplitude por meio de um goniômetro, como será comentado adiante, para estabelecer o protocolo de tratamento e definir o prognóstico.

Fraqueza

Muitos pacientes se queixam de fraqueza, mas, na verdade, querem dizer que estão com fadiga. É importante que o médico saiba diferenciar bem entre essas duas queixas.

A fraqueza decorre da real perda de força muscular e pode ser objetivamente avaliada pelo examinador. A fraqueza é um sintoma secundário a doenças musculares (inflamatórias, químicas e degenerativas), quadros neurológicos e como parte de certas doenças sistêmicas. É necessário indagar a forma de acometimento dos sintomas. A fraqueza nas miopatias inflamatórias, como na dermatomiosite e polimiosite, tende a ser insidiosa e progressiva, enquanto em doenças neuromusculares, como a miastenia *gravis*, tende a ser intermitente.

O local da fraqueza também é importante. Os quadros simétricos e que afetam mais a musculatura proximal são mais sugestivos de miopatias inflamatórias, mas devem ser diferenciados de doenças neuromusculares. Quadros mais distais e assimétricos lembram mais miosite por corpúsculo de inclusão. Já a descrição de fraqueza de um grupo muscular pode estar relacionada com ruptura muscular ou lesão neurológica.

Também é importante indagar sobre uso de álcool e determinados medicamentos, como glicocorticoides, agentes antilipidêmicos e exposição a metais pesados, pelo risco do desenvolvimento de miopatia química.

A força muscular deve ser avaliada de forma objetiva e será tratada adiante, ao se abordar o exame físico do aparelho locomotor.

Fadiga

A fadiga é um sintoma extremamente comum nos pacientes com queixas musculoesqueléticas. É um sintoma muito vago, mas pode ser definido como sensação de falta de "energia" e tendência a uma limitação física, mesmo na ausência de dor e fraqueza. É um sintoma que também pode adquirir uma característica emocional. Portanto, o médico deve estar atento para, com base nesse sintoma, diferenciar entre quadros orgânicos sistêmicos bem definidos e quadros de fibromialgia ou de distúrbios ansiosos e depressivos.

Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e espondiloartrites, a fadiga pode sugerir reativação da doença ou descompensação clínica.

Interrogatório sobre diversos aparelhos (ISDA)

Sintomas constitucionais

Os dados referidos como sintomas constitucionais e parâmetros correlacionados auxiliam na elaboração de hipóteses diagnósticas e diagnósticos diferenciais.

Com relação aos sintomas, devem-se considerar o início, as estruturas envolvidas, a localização, o cronograma, a intensidade, o impacto funcional, outros sintomas associados (locais ou sistêmicos), o curso (limitado ou progressivo), os fatores de melhora e piora, as manifestações associadas, o contexto em que se verifica e a resposta ao tratamento prévio.

Já o emagrecimento e a febre podem ser decorrentes de atividade de doença inflamatória ou autoimune, síndromes (para)neoplásicas e infecciosas.

Sintomas relevantes em outros sistemas em doenças reumatológicas

Sintomas cutâneos

Alguns dos sintomas podem refletir doenças reumatológicas, como presença de prurido (fase edematosa da esclerose sistêmica), ardor local (vasculite urticariforme), dor local (eritema nodoso), fotossensibilidade (lúpus eritematoso sistêmico), *rash* malar (lúpus eritematoso sistêmico) (Figura 6), espessamento cutâneo (esclerose sistêmica), fenômeno de Raynaud (esclerose sistêmica, doença mista do tecido conectivo, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, entre outros) (Figura 7) e úlceras (vasculites). O Quadro 1 apresenta as principais doenças reumatológicas com diferentes achados cutâneos.

Sintomas neurológicos

A presença de cefaleia pode traduzir a atividade de determinadas doenças reumatológicas, como as vasculites, entre elas a arterite de células gigantes. Vertigem pode

Figura 6. *Rash* malar do lúpus eritematoso sistêmico. Lesão típica em asa de borboleta.

Figura 7. Fenômeno de Raynaud.

ocorrer em policondrite recidivante, doença de Paget e síndrome de Cogan.

Os quadros de síncope e crises convulsivas podem ocorrer no lúpus eritematoso sistêmico. Já as paralisias do tipo central ou periférica são quadros mais típicos da síndrome de anticorpo antifosfolípide, mas também são descritas no lúpus eritematoso sistêmico, nas vasculites, na doença de Lyme e nas ciatalgias com compressão medular extrínseca (processos expansivos) ou intrínseca.

Sintomas oftalmológicos

A dor ocular pode ser secundária à uveíte. As uveítes são subdivididas em anterior (espondiloartrites e artrite idiopática juvenil), posterior ou panuveíte (doença de Behçet e sarcoidose). Os sintomas de olhos secos caracterizam a ceratoconjuntivite *sicca* típica da síndrome de Sjögren. As vasculites podem induzir déficit de visão e escotomas. Em crianças com hiperemia ocular, é fundamental lembrar-se da artrite idiopática juvenil e da doença de Kawasaki.

Sintomas otorrinolaringológicos

Pacientes com sintomas de secreção purulenta ou sanguinolenta (epistaxe) fazem pensar em granulomatose com poliangeíte (granulomatose de Wegener).

A inflamação da cartilagem auricular, sem acometimento do lóbulo das orelhas, pode ser vista em policondrite recidivante. Já a hipoacusia pode ser observada em doença de Paget, granulomatose com poliangeíte, policondrite recidivante e síndrome de Cogan.

Sintomas orais

A cavidade oral pode proporcionar informações valiosas em diversas doenças reumatológicas. Aftas orais são descritas na doença de Behçet e na doença de Cröhn. As úlceras orais, geralmente indolores, são mais comuns em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e doença de Kawasaki. Os pacientes com síndrome de Sjögren tendem a cursar com parotidite de repetição e xerostomia.

Sintomas cervicais

Tipicamente, a cervicalgia com irradiação da dor para os membros pode ser reflexo de braquicervicalgia, ou seja, uma síndrome dolorosa decorrente da compressão das estruturas nervosas cervicais. A dor também pode ser produzida por hábitos posturais inadequados, gerando contratura da musculatura cervicodorsal.

Contudo, é importante que o médico fique atento aos diagnósticos diferenciais, pois uma cervicalgia em paciente com outros sintomas constitucionais pode traduzir atividade de arterite de Takayasu ou de espondilite anquilosante.

Sintomas cardiovasculares

A claudicação dos membros pode acontecer em arterite de Takayasu e síndrome de desfiladeiro torácico. A tromboflebite pode ocorrer em doença de Behçet e síndrome de anticorpo antifosfolípide. A dor torácica em arterite de Takayasu indica possibilidade de atividade desta doença e também pode ocorrer em casos de serosite de lúpus eritematoso sistêmico. A hemoptise ocorre em granulomatose com poliangeíte, poliangeíte microscópica e doença de Behçet.

Sintomas respiratórios

Os sintomas de dispneia são comuns em pacientes com doenças autoimunes com envolvimento pulmonar, como esclerose sistêmica decorrente da fibrose pulmonar e espondilite anquilosante causada pela diminuição da expansibilidade torácica.

Em pacientes com antecedente de asma, deve-se considerar a possibilidade de granulomatose eosinofílica com poliangeíte (síndrome de Churg-Strauss).

Sintomas gastrointestinais

Os sintomas gastrointestinais estão presentes em várias doenças reumatológicas: pirose e disfagia na esclerose sistêmica e polimiosite ou dermatomiosite; sangramento intestinal nas vasculites; alterações do ritmo intestinal na esclerodermia, retocolite ulcerativa na doença de Crohn e na doença de Whipple. A dor abdominal é um sintoma inespecífico e pode ser uma manifestação de doença de Whipple, febres periódicas intermitentes e vasculites (como púrpura de Henoch-Schönlein).

Sintomas genitourinários

Hematúria macroscópica, urina espumosa (refletindo proteinúria) e poliúria são sinais que podem ocorrer em lúpus eritematoso, granulomatose com poliangeíte e em outras doenças reumatológicas que cursam com envolvimento renal, como a amiloidose.

As lesões penianas e vulvovaginais podem ser observadas em síndrome de Reiter e doença de Behçet, enquanto as dores testiculares são características de poliarterite nodosa. A dispareunia e a secura vaginal ocorrem em síndrome de Sjögren.

Sintomas psiquiátricos

É importante avaliar a existência de um estado ansioso ou depressivo no paciente com queixa reumatológica, pois esse quadro é comum em pacientes com fibromialgia e síndromes miofasciais.

De igual importância, variações no estado de humor e na capacidade cognitiva e sintomas de psicose estão relacionados à atividade de lúpus eritematoso sistêmico.

Antecedentes pessoais

Como já mencionado, os hábitos alimentares podem provocar crises de artrite por gota (dieta hiperproteica). Uma dieta com baixa ingestão de alimentos ricos em cálcio pode aumentar a predisposição para o desenvolvimento de osteoporose. Esse risco também está aumentado em indivíduos tabagistas e etilistas.

A atividade profissional também é um fator de risco para determinadas doenças do aparelho locomotor. São muito comuns determinadas lesões ocupacionais, como tendinopatias e entesopatias em trabalhadores que exercem funções com movimentos repetitivos. Nos casos dos

atletas, tanto os profissionais quanto os recreativos, é importante perguntar sobre volume do treino, se o equipamento utilizado está adequado e se a técnica está sendo acompanhada por um treinador (Figura 8). Em geral, as lesões são decorrentes de erros de técnica e pouco tempo de intervalo para recuperação entre os treinos.

No caso das pacientes com queixas reumatológicas, a história obstétrica prévia é de fundamental importância (antecedente de aborto de repetição, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e retardo do desenvolvimento intrauterino) para rastrear lúpus eritematoso sistêmico e, principalmente, síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Também é preciso catalogar as medicações em uso e as previamente utilizadas pelo paciente. Os diuréticos tiazídicos, além do ácido acetilsalicílico em doses baixas, ciclosporina, pirazinamida e etambutol, aumentam a predisposição para crises de gota. Os corticosteroides, quando usados de forma crônica, são medicações que levam à osteoporose e aumentam o risco de o paciente desenvolver miopatias e necrose óssea avascular. Da mesma forma, algumas medicações, como hidralazina, procainamida, isoniazida e hidantoinato, estão relacionadas com a patogênese do lúpus induzido por drogas. Diuréticos, anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos pioram os sintomas de xeroftalmia de síndrome de Sjögren. Os biológicos (anti-TNF) podem levar à reativação da tuberculose em pacientes com tuberculose latente e, dessa forma, o rastreamento para esta infecção é fundamental antes do início dessas medicações.

Exame físico geral e do aparelho locomotor

Exame físico geral

O exame físico em pacientes reumatológicos segue o mesmo fluxo utilizado em outras doenças sistêmicas:

- Avaliação de sinais vitais.
- Avaliação sistemática dos órgãos-alvo.

A caracterização e o reconhecimento das alterações de órgãos-alvo quanto a tipo, localização, distribuição e evolução podem proporcionar subsídios importantes ao diagnóstico das doenças reumatológicas. De modo geral, o exame pode começar com a inspeção da pele. Qualquer tipo de lesão cutânea deve ser considerado e pode estar relacionado com alguma doença reumatológica (Quadro 2).

Figura 8. Tendinopatia de flexores dos dedos em ciclista profissional.

Esse raciocínio deve ser mantido durante todo o exame físico geral. No Quadro 3, estão correlacionados, de forma esquemática, os sinais ou as doenças mais comumente observados ao exame físico nas doenças reumatológicas.

Exame do aparelho locomotor

O exame físico do aparelho locomotor consiste na avaliação completa da área dolorosa, incluindo análise das articulações, músculos, bursas, tendões, ossos e inervações. Igualmente importante é a avaliação global da postura do paciente, do equilíbrio, da marcha e do tônus do tronco. Durante esse exame físico detalhado, serão identificados os principais geradores de dor e definidos os diagnósticos diferenciais.

Vale ressaltar que duas regras são básicas para executar o exame de aparelho locomotor do ponto de vista reumatológico:

- O exame físico deve ser realizado de forma comparativa, ou seja, na medida do possível, usar o lado contralateral como referência.
- Iniciar o exame por estruturas que não estejam desencadeando sintomas (dor e/ou fraqueza).

Esses procedimentos facilitam a realização do exame, deixam o paciente mais confortável e permitem que o médico explique as manobras que serão posteriormente executadas em estruturas sintomáticas.

A utilização de um fluxograma permite cobrir todo o exame de esqueleto periférico e axial, bem como avaliar o paciente em repouso e durante a marcha, como mostra a Figura 9.

Paciente em pé

Na inspeção geral, de preferência com o paciente despido, analisar as vistas anterior, posterior e lateral.

Após a inspeção geral e com o paciente ainda em pé, pode-se realizar alguma avaliação específica, como grau de expansão torácica, além de flexibilidade da coluna (flexoextensão: teste de Schöber e inclinação lateral) e presença de entesites. Tais medidas são relevantes, principalmente diante da possibilidade de espondiloartrites.

Deve-se avaliar também o grau de amplitude de movimento dos membros e anotar limitação quanto à sua mobilidade. Anotar, ainda, o tipo de marcha do paciente (antálgica, talonante, anserina e insuficiência glútea), além de apoio e equilíbrio dos membros inferiores, desprendimento e impulso.

Em se tratando de paciente com suspeita de fibromialgia, a avaliação dos pontos de gatilho (*tender points*) deve ser realizada. No caso de reumatismo de partes moles, realizar, além da inspeção, palpação direta do local e, se necessário, testes ou manobras específicas.

Paciente sentado

Nessa posição, avaliar a coluna cervical, a articulação temporomandibular e os membros. No caso de membros

Quadro 2. Lesões cutâneas em pacientes reumatológicos

Eritematosa	Exantema	Lúpus eritematoso sistêmico Dermatomiosite Doença de Still Doença de Lyme Doença de Kawasaki Artrite idiopática juvenil (forma sistêmica)
	Anular	Febre reumática (eritema marginado) Doença de Lyme Lúpus cutâneo subagudo
Papuloescamosa		Artrite psoriásica Síndrome de Reiter Lúpus neonatal Lúpus discoide
Nódulo		Artrite reumatoide Febre reumática Doença de depósito de cristais Paniculite Vasculites
Pustulosa		Doença de Behçet Síndrome de Sweet Vasculite (pustular)
Vesícula e/ou bolha		Lúpus eritematoso sistêmico Vasculite (necrosante)
Alteração pigmentar	Hipercromia Hipocromia	Esclerodermia Doença de Whipple Síndrome de POEMS Lúpus eritematoso sistêmico Dermatomiosite
Púrpura		Púrpura de Henoch-Schönlein Crioglobulinemia Amiloidose Síndrome de anticorpos antifosfolípides
Vasculite cutânea	Telangiectasia Urticariforme Equimótica Obstrutiva Aneurismática	Esclerose sistêmica limitada (síndrome de CREST) Vasculite urticariforme Discrasia sanguínea em síndrome de anticorpo antifosfolípides Doença de Behçet Síndrome de anticorpo antifosfolípides Arterite de Takayasu Síndrome de Cogan Doença de Behçet
Vasomotor	Raynaud Livedo reticular	Lúpus eritematoso sistêmico Esclerodermia Dermatomiosite/polimiosite Doença mista do tecido conjuntivo Síndrome de anticorpo antifosfolípide Poliarterite nodosa
Espessamento		Esclerodermia Fasciíte eosinofílica
Ulceração		Esclerodermia Vasculite Pioderma gangrenosa
Calcinose		Dermatomiosite Esclerose sistêmica
Cabelos	Alopecia	Lúpus eritematoso sistêmico Drogas

Quadro 3. Manifestações sistêmicas de pacientes com doenças reumatológicas

Órgão/sistema envolvido	Manifestação	Doenças reumatológicas
Olhos	Uveíte	Sarcoidose
		Artrite idiopática juvenil
		Espondiloartrites
	Xeroftalmia	Síndrome de Sjögren
	Esclerite	Vasculites
Orelha	Condrite	Policondrite recidivante
Boca	Aftas orais	Doença de Behçet
		Enteroartropatias
		Lúpus eritematoso sistêmico
		Doença de Kawasaki
	Parotidite	Síndrome de Sjögren
Gânglios linfáticos	Adenomegalia	Artrite idiopática juvenil (forma sistêmica)
		Doença de Kawasaki
		Sarcoidose
		Lúpus eritematoso sistêmico
Cardiovascular	Hipertensão arterial	Poliarterite nodosa
		Eslerodemia (crise renal esclerodérmica)
	Claudicação dos membros	Arterite de Takayasu
		Doença de Behçet
		Lúpus eritematoso sistêmico
	Pericardite e derrame pericárdico	Lúpus eritematoso sistêmico
		Artrite idiopática juvenil
	Miocardite	Febre reumática
		Doença de Kawasaki
		Endocardite de Libman-Sacks
		Arterite de Takayasu
	Endocardite	Síndrome do desfiladeiro torácico
	Diferença de pulsos	Arterite de Takayasu
		Síndrome de Cogan
	Insuficiência aórtica	Policondrite recidivante
		Espondiloartrites
		Doença mista do tecido conectivo
		Esclerose sistêmica
	Hipertensão pulmonar	Lúpus eritematoso sistêmico
Respiratório	Pleurite e derrame pleural	Lúpus eritematoso sistêmico
		Artrite reumatoide
		Artrite idiopática juvenil
		Doença de Still
		Esclerose sistêmica
	Fibrose pulmonar	Artrite reumatoide
		Sarcoidose
		Síndrome de Sjögren
Trato gastrintestinal	Hepato e/ou esplenomegalia	Artrite idiopática juvenil
		Lúpus eritematoso sistêmico
		Doença de Still
		Síndrome de Felty
Trato geniturinário	Ulcerações	Doença de Behçet
	Secura vaginal	Síndrome de Sjögren
	Dor testicular	Poliarterite nodosa
Neurológico	Convulsões	Lúpus eritematoso sistêmico
	Doença desmielinizante	Lúpus eritematoso sistêmico
	Neuropatia periférica	Vasculites
		Doença de Lyme
Psiquiátrico	Depressão	Fibromialgia
		Lúpus eritematoso sistêmico
	Ansiedade	Fibromialgia
	Psicose	Lúpus eritematoso sistêmico

Inspeção inicial
Paciente despido
Em pé → Avaliar a simetria e a postura; Avaliar alterações cutâneas → Anterior: região peitoral, cicatriz umbilical, altura das espinhas ilíacas anterossuperiores, altura das patelas, forma e apoio dos pés; Perfil: escoliose, lordose, cifose; Posterior: altura dos ombros, simetria das escápulas, escoliose, cristas ilíacas, joelhos em valgo ou varo, apoio dos pés
Sentado → Articulação temporomandibular; Membros superiores; Membros inferiores
Amplitude de movimento; Marcha
Decúbito dorsal → Sacroilíaca; Coxofemoral; Membros inferiores → Motricidade, sensibilidade e reflexos; Movimentos passivo e ativo; Manobras ou testes específicos

Figura 9. Fluxograma de atendimento de pacientes reumatológicos.

superiores, avaliar grau de força muscular, sensibilidade e reflexos, além de artrites e nódulos. Em compartimentos, avaliar ombros (flexão, extensão, rotações, abdução e palpação); cotovelos (flexão, extensão, pronação e supinação); punhos (flexão, extensão, sinais para síndrome do túnel do carpo); mãos (atrofias de interósseos, desvios de eixo, deformidades, sinovites, nódulos de Heberden e Bouchard (Figuras 10 e 11), rizartrose, subluxação metacarpofalângica, artrites, dactilites, fenômeno de Raynaud e sinal de Gottron).

Figura 10. Nódulos de Heberden (interfalângicas distais) e nódulos de Bouchard (interfalângicas proximais) em paciente com osteoartrite de mãos.

Figura 11. Cisto de Baker.

Avaliar, com o paciente ainda sentado, os membros inferiores, visando principalmente aos joelhos: presença de artrite, crepitações, limitação da amplitude de movimento e reflexo patelar.

Decúbito dorsal

Avaliar as articulações coxofemoral, sacroilíaca, joelhos e pés, testando a amplitude de movimento das articulações e executando as manobras específicas a cada articulação. Por fim, avaliar os sinais de compressão do nervo ciático com o conhecido teste de Lasègue e o grau de força muscular dos membros inferiores.

Considerações finais

O atendimento inicial a um paciente com um possível diagnóstico reumatológico gera uma das consultas de

maior duração na área clínica em virtude de sua complexidade. Nesse sentido, para não se perder em meio a tantos sintomas e possíveis diagnósticos diferenciais, este capítulo apresentou esquemas e fluxogramas-padrão para facilitar uma boa propedêutica.

Referências bibliográficas

1. Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. Current rheumatology diagnosis & treatment. 2.ed. New York: Lange Medical Books, McGraw-Hill, 2007.
2. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 3.ed. Mosby, 2003.

3 Tendinopatias, Bursopatias e Alterações Estruturais do Aparelho Locomotor

Ana Lucia de Sá Pinto
Fernanda Rodrigues Lima

SUMÁRIO

Introdução e definições

Os sintomas musculoesqueléticos de partes moles são caracterizados por dor e déficit de função nos tendões, bainhas sinoviais, bursas, fáscias, músculos e nervos, mas sem artrite concomitante. Essas patologias são extremamente frequentes na população e representam cerca de 43% das consultas de novos pacientes nos consultórios dos reumatologistas[1].

Muitas destas patologias ocorrem sem associação com doenças sistêmicas e vários são os mecanismos relacionados com o seu desencadeamento. A maioria delas é autolimitada e responde bem ao tratamento clínico.

Estas patologias podem ser classificadas e definidas conforme descrito a seguir.

Tendinopatias

Esta terminologia engloba um conjunto diverso de achados histopatológicos que podem induzir a sintomas de dor e perda de função do tendão acometido de forma aguda ou crônica.

Até a década de 1990, o termo tendinite era utilizado na prática clínica para definir o sintoma doloroso dos tendões. Nos anos 2000, houve uma mudança na terminologia utilizada, uma vez que, na maioria dos casos, não é comum o achado de processo inflamatório no exame anatomopatológico. Em geral, observa-se degeneração tecidual, com ou sem neovascularização. Esse tipo de degeneração tecidual é chamado tendinose e engloba a maioria das queixas álgicas nessa estrutura[2].

Nesse sentido, convencionou-se adotar a nomenclatura de tendinopatia para a situação clínica de dor tendínea com perda de função e poucos achados inflamatórios em imagem ou em análise anatomopatológica.

No entanto, há uma nova teoria que levanta novamente a possibilidade de haver um gatilho inflamatório dessas tendinopatias, já que algumas terapias que envolvem abordagens anti-inflamatórias promovem uma boa resposta clínica[3].

De fato, na prática, a nomenclatura tendinite ou paratendinite deve ser utilizada somente em situações em que haja inflamação com edema e infiltrado de células inflamatórias. Nesse caso, em geral, o tecido afetado não é o corpo do tendão propriamente dito, e sim sua bainha tendínea[3]. Do contrário, recomenda-se utilizar o termo tendinopatias.

Bursites

A bursite é uma inflamação ou degeneração das estruturas saculares que protegem os tecidos moles das proeminências ósseas adjacentes.

Alterações estruturais do aparelho locomotor

Essas alterações englobam um conjunto extenso de variações anatômicas, como desvios anormais nos ângulos das articulações e no eixo da coluna, hipermobilidade articular e ossos supranumerários, que podem gerar sintomas de dor ou perda de função.

Etiopatogenia

As estruturas do aparelho locomotor se adaptam à carga mecânica recebida. O tecido ósseo se torna mais denso, o músculo hipertrófico, o tendão tem sua quantidade de fibras colágenas aumentada e a cartilagem da articulação se torna mais espessa. Existe um limiar fisiológico para que essa adaptação ocorra; se a carga mecânica aplicada ultrapassar esse limite, a consequência será o comprometimento dessas estruturas com possível evolução para a lesão.

Em geral, o mecanismo de lesão obedece a um mesmo padrão para todas as lesões. Não é apenas a sobrecarga mecânica que está envolvida na etiopatogenia dessas lesões, e sim a sobreposição de dois ou mais fatores de risco[4]. Esses fatores podem ser divididos em extrínsecos ou intrínsecos, e estão listados no Quadro 1.

Fatores intrínsecos

Flexibilidade

O déficit na flexibilidade compromete a capacidade de amortecimento durante o impacto (Figuras 1 e 2), o que proporciona maior estresse no tendão e na articulação adjacente. Os indivíduos com hipermobilidade articular (Figura 3) estão propensos a maior risco de lesões nas articulações, pelo excesso de amplitude que um movimento pode gerar nas articulações envolvidas[5]. Na hora dos alongamentos nos pacientes com quadro de hipermobilidade articular, é importante verificar se realmente está ocorrendo o alongamento da musculatura ou se é apenas o aumento da amplitude articular, sem que haja o alongamento da musculatura correspondente. Nesses casos, mesmo em pacientes que relatam fazer os exercícios de alongamento, pode-se observar déficit na flexibilidade.

Durante a fase de crescimento, as crianças e os adolescentes têm maior frouxidão dos ligamentos e, muitas vezes, apresentam as manobras positivas sem relação com a lesão. Nos dois estirões de crescimento, há desproporção entre a velocidade de crescimento ósseo e a muscular, sendo o primeiro crescimento mais rápido que o segundo. Essa característica provoca diminuição da flexibilidade muscu-

Quadro 1. Fatores de risco

Fatores intrínsecos	Fatores extrínsecos
Flexibilidade	Calçados
Força muscular	Equipamento
Variações anatômicas e biomecânicas	Nutrição

Figura 1. Teste de flexibilidade de musculatura isquiotibial.

Figura 2. Teste de flexibilidade da musculatura quadríceps.

Figura 3. Hipermobilidade em articulação do joelho.

lar, aumentando o risco de lesões principalmente no segundo estirão – na adolescência – que é uma fase de crescimento muito rápido[6,7].

Força muscular

Os grupos musculares agonistas e antagonistas devem ter a relação de força entre eles balanceada. Isso é importante porque nota-se que quando há desproporção de um dos grupos musculares, há maior risco de lesão. Os músculos exercem importante função de amortecer o impacto da carga aplicada sobre as articulações e os ossos. Portanto, se a musculatura estiver hipotrofiada, essas estruturas ficarão submetidas a um risco maior de lesão[4].

Os programas de fortalecimento muscular devem ser considerados em qualquer atividade esportiva ou laboral, assim como em qualquer faixa etária, com o objetivo de prevenir e tratar as lesões e evitar as recidivas de lesões anteriores[5].

Variações anatômicas e biomecânicas

Algumas variações anatômicas podem gerar maior estresse mecânico nos tendões, nos músculos, nos ossos e nas articulações, dependendo do movimento repetido que está sendo executado. As variações anatômicas mais associadas com as lesões são os pés cavos (Figura 4), os pés planos, a hiperpronação, a tíbia vara, os joelhos valgos, a discrepância de comprimento dos membros inferiores e o aumento do ângulo Q – formado pela intersecção de uma linha que vai da espinha ilíaca anterossuperior até o centro da patela, e uma linha que vai do centro da patela até a tuberosidade da tíbia[4,6].

Algumas características anatômicas acompanham as crianças durante a fase de crescimento, como no caso dos joelhos em valgo nos dois primeiros anos de vida, evoluindo para varo até 4 a 5 anos e apresentando o alinhamento mais parecido com o do adulto por volta dos 6 a 7 anos.

Fatores extrínsecos

Calçado

Existem modelos de calçados adequados para cada tipo de atividade laborativa e esportiva. Outro fator importante é o terreno. As mudanças abruptas de terreno podem implicar em graus de impacto diferentes do grau a que o aparelho locomotor estava adaptado, aumentando a chance para lesão.

Figura 4. Pés cavos.

Equipamento

É importante utilizar o equipamento correto tanto no ambiente de trabalho como na prática esportiva, inclusive considerando o tamanho e o peso do equipamento mais adequados para cada indivíduo. Por exemplo, a altura da mesa e da cadeira para os digitadores, a empunhadura de raquete de tênis de diâmetro pequeno ou grande demais pode favorecer o desenvolvimento de uma epicondilite.

O mesmo cuidado ergonômico deve ser tomado com relação às crianças e aos adolescentes usuários de computador. Da mesma forma, essa atenção deve ser dada quando a criança for iniciar uma modalidade esportiva que utilize equipamentos específicos. Isso acontece, por exemplo, com aparelhos de musculação e raquetes de tênis, modalidades cada vez mais difundidas entre os adolescentes e as crianças, respectivamente[7].

Nutrição

A desidratação dificulta a microcirculação, levando à fadiga muscular e predispondo a lesões osteoarticulares. O erro alimentar também é um fator de predisposição de lesão. Os erros alimentares mais comuns são: a baixa ingestão calórica, a baixa ingestão de macronutrientes (carboidrato e proteína) e a de micronutrientes essenciais (ferro, zinco, cobre e cálcio).

Outros fatores que também podem aumentar o risco de desenvolvimento de lesões são: clima, uso de anabolizantes, composição corporal inadequada, amenorreia prolongada e história de lesões prévias[4,7].

Muitos desses fatores de risco estão sobrepostos e alguns trabalhos mais recentes têm proposto outros importantes fatores associados ao mecanismo de lesão, como idade, sexo e *imprinting* genético; fatores relacionados ao treinamento (p. ex., número de dias, tempo e intensidade dos treinos) e o estado de saúde e estilo de vida (p. ex., tabagismo, etilismo, hipertensão arterial e asma).

As diferenças no estado de saúde das mulheres e dos homens são uma preocupação crescente para formuladores de políticas de saúde tanto na Europa como nos Estados Unidos e vêm se tornando um assunto de interesse crescente para os investigadores[4,7].

Aspectos clínicos e diagnósticos

Em caso de dor e perda de função – sintomas típicos das tendinopatias, das bursites e das alterações estruturais do aparelho locomotor –, é de fundamental importância afastar o diagnóstico de doenças sistêmicas como causadoras de tais sintomas, entre elas as doenças inflamatórias do tecido conjuntivo, diabete melito, tireoidopatias, neoplasias ocultas e até reações medicamentosas.

A história clínica e o exame físico feitos de forma detalhada permitem fazer o diagnóstico das bursites, das tendinopatias e das alterações estruturais do aparelho lo-

comotor na maioria dos casos. O exame físico musculoesquelético consiste na avaliação completa da área dolorosa incluindo uma análise dos ossos, das articulações, dos músculos, das bursas, dos tendões e das inervações dessa região. Igualmente importante é a avaliação global da postura do paciente, do equilíbrio, da marcha e do tônus do tronco, chamado *core*. Esse exame físico detalhado é o primeiro passo para se identificar os geradores de dor, estabelecer os diagnósticos diferenciais e traçar um plano para o tratamento[5].

O diagnóstico por imagem também é um instrumento importante nas lesões musculoesqueléticas. No entanto, se esses exames por imagem não forem feitos nas incidências corretas, em modalidades apropriadas ou não tiverem uma interpretação clínica adequada, essa ferramenta pode trazer mais confusão do que auxílio na avaliação de um paciente[4,6].

No Quadro 2 são listadas algumas situações específicas que se justificam a investigação complementar.

Embora os sintomas sejam similares (dor, edema e perda de função) nas diversas tendinopatias e bursites, é importante definir a localização anatômica do quadro doloroso por meio da palpação e das manobras específicas no exame físico[6]. A seguir, são descritas algumas das tendinopatias, bursites e alterações anatômicas estruturais mais comuns na prática clínica.

Tendinopatias

A terminologia mais atual que vem sendo adotada clinicamente e que independe das alterações histopatológicas é tendinopatia[2,3].

Tendinopatia do manguito rotador

É o termo utilizado para descrever a compressão dos tendões do manguito rotador composto pelos músculos supraespinhal, infraespinhal, subescapular e redondo menor e da bursa subacromial.

Os sintomas se caracterizam por dor ao movimentar o braço acima da linha do ombro, o que interfere na execução do gesto. Esse impacto crônico pode gerar bursite subacromial e tendinopatia do manguito rotador. A tendinopatia, se não tratada, pode evoluir para degeneração e ruptura dos tendões.

Os pacientes mais predispostos a desenvolver essa síndrome são aqueles que apresentam a musculatura da cintura escapular desproporcionalmente fraca, o acrômio com ângulo mais acentuado, assim como os praticantes de modalidades esportivas que impliquem arremessos e braçadas[4], e as pessoas que estão inseridas em atividades laborais com elevação do braço acima da linha do ombro.

Alguns aspectos importantes do exame físico do ombro devem ser ressaltados quando se suspeita de síndrome do impacto. O primeiro ponto é detectar por que e qual musculatura da cintura escapular está desbalanceada. O segundo ponto é tentar reproduzir o quadro doloroso por meio das várias manobras disponíveis para confirmar o diagnóstico e identificar o tendão ou os tendões envolvidos. Uma maneira simples de o clínico investigar a suspeita de tendinopatia do manguito rotador é solicitar ao paciente que faça a abdução do membro superior até 180°. Caso o paciente refira dor entre 60° e 120°, tem-se o arco doloroso positivo, confirmando o impacto dos tendões do manguito rotador (Figura 5).

Epicondilite

As epicondilites do cotovelo envolvem um processo inflamatório que se origina na inserção dos músculos ex-

Figura 5. Arco doloroso.

Quadro 2. Exames complementares e justificativa

Categoria	Exame	Justificativa
Tendinopatias	Radiografia	Avaliar calcificação, exostose, fratura
	Ultrassonografia	Avaliar ruptura parcial
		Avaliar cronicidade da lesão
	RM	Avaliar ruptura parcial
		Avaliar cronicidade da lesão
		Afastar fratura por estresse
Bursites	Ultrassonografia/RNM	Afastar quadros infecciosos
Alterações estruturais	Radiografia	Avaliar o grau de curvatura e alinhamento articular

RM = ressonância magnética.

tensores do punho (face lateral) ou dos músculos flexores do punho (face medial). O quadro é mais comum no membro dominante. As epicondilites são comumente diagnosticadas em pacientes que executam movimentos repetidos de força em flexão e/ou extensão (lançamento), mas também naqueles que utilizam equipamentos (esportivos ou laborais) para executar os movimentos. A dor é bem localizada nos epicôndilos e é desencadeada pela palpação do local ou pela ativação da musculatura correspondente contra a resistência do examinador[8]. A manobra de Cozen consiste em solicitar que o paciente faça a extensão dorsal do punho contra a resistência do examinador (Figura 6), enquanto o cotovelo permanece em flexão de 90°. A manobra é positiva quando produz dor no epicôndilo lateral.

Tendinopatia de De Quervain

Esta patologia se refere a um quadro inflamatório na bainha sinovial dos tendões dos músculos abdutor longo e extensor curto do polegar. É a patologia por lesão repetitiva mais comum do punho. Durante a gravidez ou em situações sistêmicas, como hipotireoidismo, condrocalcinose e artrite reumatoide, essa tendinopatia pode se manifestar de forma uni ou bilateral.

O quadro clínico se caracteriza por dor na região radial do punho e dificuldade progressiva para executar os movimentos de pinça. O diagnóstico é confirmado pelo exame físico, com a palpação dolorosa das estruturas mencionadas e a abdução resistida dolorosa do polegar[9]. A manobra específica é o teste de Finkelstein, em que o examinador promove uma flexão ulnar do punho com desencadeamento de dor na região da tabaqueira anatômica (Figura 7).

Síndrome do trato iliotibial

O trato iliotibial é uma porção espessada do músculo tensor da fáscia lata, que se estende do ílio por toda a face lateral da coxa e se insere na fíbula. O sintoma típico é dor que aparece durante a atividade física, no terço inferior da face lateral da coxa. É nessa região que a banda cruza o côndilo femoral. Em geral, decorre do aumento de tensão no trato iliotibial durante a deambulação. Os pacientes com o trato iliotibial encurtado, com a musculatura abdutora enfraquecida e uma hiperpronação à marcha têm maior predisposição para desenvolver essa síndrome[7].

Figura 6. Manobra de Cozen.

Figura 7. Teste de Finkelstein.

Tendinopatia patelar

Caracteriza-se por uma dor à palpação no tendão entre a patela e a tuberosidade tibial. Normalmente a dor piora com os agachamentos e os saltos. Essa patologia decorre de uma desproporção na força de contração excêntrica do mecanismo extensor do joelho, gerando sobrecarga no tendão. Outro mecanismo envolvido é a diminuição do alongamento dos músculos quadríceps e isquiotibial[4,7].

Tendinopatia calcânea

Em geral, ocorre na inserção do tendão no calcâneo ou, mais comumente, de 2 a 6 cm da inserção, local onde o suprimento sanguíneo é mais deficiente. O paciente se queixa de dor no calcanhar durante a deambulação e a corrida. A dorsiflexão do tornozelo também exacerba a dor, assim como a palpação do tendão, que pode apresentar área de edema adjacente[10]. Os pacientes com os pés cavos, com o complexo gastrocnêmio-sóleo encurtado e com hiperpronação à marcha são os mais predispostos a essa lesão[2]. Nesses casos, é importante avaliar o calçado utilizado pelo paciente, pois a forma de desgaste pode auxiliar na avaliação do mecanismo de lesão (Figura 8).

Apofisite

A apófise é o local de inserção dos tendões no osso em crescimento. O processo inflamatório dessa região, ou apofisite, leva ao quadro de dor local, que é intensificada com a contração do músculo do tendão correspondente[4]. Em geral, esse padrão de dor na infância e na adolescência é imputado erroneamente às dores de crescimento. No entanto, os pacientes podem apresentar lesões por *overuse* e devem ser tratados o mais precocemente possível, em vista do risco de avulsão do tendão e de lesão na cartilagem de crescimento adjacente[7]. As duas patologias

■ **Figura 8.** Calçado de corrida em paciente com tendinopatia de calcâneo.

■ **Figura 9.** Osteocondrite de calcâneo (doença de Sever).

mais frequentes são as síndromes de Osgood-Schlatter e de Sever (Figura 9), que são, respectivamente, a apofisite da tuberosidade anterior da tíbia e do calcâneo[4].

Fasciite plantar

Embora a fáscia plantar não seja um tendão, mas sim uma banda de tecido conjuntivo na superfície plantar do pé, que se estende da tuberosidade do calcâneo às cabeças dos metatarsos, essa estrutura foi didaticamente classificada nesse módulo, por ser diagnosticada e conduzida de forma semelhante aos quadros de tendinopatias.

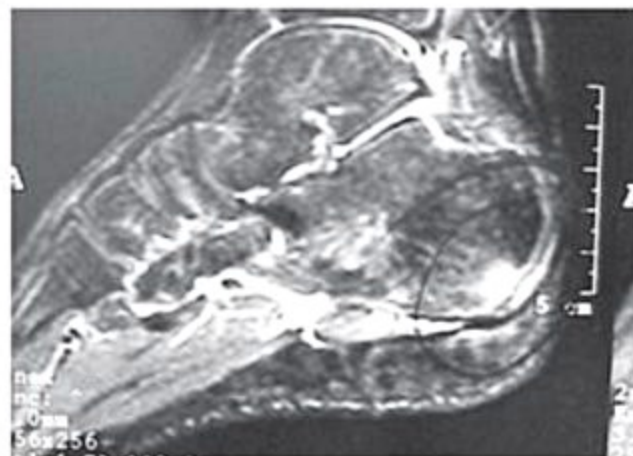
Essa estrutura é um importante suporte para o arco longitudinal e para a estabilização do mediopé e do antepé durante a marcha[10]. A inflamação ou a degeneração dessa fáscia é a principal causa de dor nos pés de indivíduos adultos. A dor da fasciite plantar se caracteriza por queimação na planta dos pés logo pela manhã, quando o paciente coloca os pés no chão, e durante a deambulação[11]. Há uma sensibilidade local à palpação na base plantar do calcâneo e do arco longitudinal do pé[10].

Bursites

Em geral, as bursites são resultantes de uma lesão por um movimento repetitivo. Elas coexistem com as tendinopatias adjacentes e são unilaterais. As bursites bilaterais chamam a atenção para doenças sistêmicas, como artrite reumatoide ou gota.

O diagnóstico da bursite é clínico. Os estudos laboratoriais e por imagem devem ser realizados para afastar infecção e doenças sistêmicas. A bursite se manifesta tipicamente por uma dor durante o movimento à palpação do local. O aumento de volume ocorre nas bursas mais superficiais, como na bursite pré-patelar. As bursites mais frequentes são descritas a seguir.

Bursite subacromial

Em geral, essa bursite precede a tendinopatia do tendão do músculo supraespinhal. A dor é referida na inserção do músculo deltoide, é intensa, impede a movimentação do braço e pode interromper o sono.

Bursite olecraniana

A bursa olecraniana se localiza na parte posterior do cotovelo. Como essa bursa possui uma membrana sinovial, ela pode inflamar não só em situações traumáticas ou em movimentos repetitivos, como também em quadros sistêmicos, como a gota, a artrite reumatoide e as infecções. A bursite é facilmente visível e palpável por ser superficial e por provocar eritema e edema da pele da região.

Bursite isquiática

Das mais de 18 bursas na região do quadril, a bursa isquiática é a mais importante clinicamente, a qual causa a "bursite do alfaiate". Essa bursite se caracteriza por uma dor na região glútea próxima à proeminência do ísquio. O paciente se queixa de dor ao deitar e, principalmente, ao sentar. É descrita a coexistência de uma ciatalgia, quando há uma irradiação da dor para a face posterior da coxa.

Bursite trocantérica

A bursa trocantérica repousa entre o tendão do músculo glúteo máximo e a proeminência lateral do grande trocanter. Essa bursite se manifesta tipicamente por dor noturna, que piora ao se deitar de lado, e é muito comum a associação com a osteoartrose de quadril e a hipotrofia da musculatura glútea[12]. É importante fazer o diagnóstico diferencial com a artrite e a fratura por estresse. Em geral, estas duas patologias pioram com a deambulação, o que as diferencia da bursite, cujo quadro álgico não se altera com a deambulação.

Bursite pré-patelar

Essa bursite é uma condição comumente relacionada a trauma recorrente na região anterior do joelho e em

pessoas que ajoelham com frequência. A inflamação é facilmente detectada na região patelar[6]. Entretanto, apesar de ser um quadro associado a trauma de repetição, em algumas situações, deve-se fazer o diagnóstico diferencial com uma infecção ou uma doença microcristalina.

Bursite anserina

É a causa mais frequente de dor na face medial do joelho. Deve ser suspeitada quando a dor for noturna e na região medial do joelho. Em geral, a dor ocorre em ambos os joelhos, está associada à obesidade e às alterações de alinhamento da articulação do joelho e aparece na flexão repetitiva do joelho ao subir escadas. É comum a osteoartrose estar presente, e é outro fator predisponente dessa bursite[13].

Bursite retrocalcânea

A dor provocada pelo acometimento dessa bursa, na maioria das vezes, é crônica e incapacitante. É uma das poucas bursites em que há indicação cirúrgica para o controle definitivo dos sintomas (Figura 10).

Bursite intermetatarsal

Com a idade, o arco transverso do pé tende a desabar. Com isso, as cabeças dos ossos metatarsos promovem uma compressão na bursa intermetatarsal. Os calçados apertados contribuem para esse quadro. Os sintomas consistem em dor plantar e eventualmente parestesia nos dedos dos pés, em função da compressão secundária dos nervos interdigitais. O diagnóstico é feito por meio da compressão lateral na região da cabeça dos metatarsos[14].

Alterações estruturais do aparelho locomotor

Entre as alterações estruturais mais comuns do aparelho locomotor estão a rotação dos ombros para frente, a hiperlordose lombar e cervical, a escoliose, a cifose dorsal, a diferença no comprimento dos membros inferiores, o joelho em valgo ou em varo, a subluxação patelar[4], a hipermobilidade articular e os encurtamentos musculares[6,7]. Essas alterações frequentemente levam às síndromes dolorosas[5]. Portanto, é importante ficar atento ao exame físico para detectar essas alterações e, assim, poder orientar os pacientes sobre algumas medidas para a prevenção do quadro doloroso ou de lesões osteoarticulares[15].

Nos pacientes com a síndrome de hipermobilidade, é muito comum se observar uma musculatura encurtada associada à frouxidão ligamentar. Isso acontece porque muitas vezes o paciente apenas desloca a articulação nos exercícios de alongamento e, consequentemente, não alonga a musculatura correspondente[6]. Algumas vezes, esses pacientes podem apresentar artralgia ou sensação de edema articular (sem sinais objetivos de edema articular).

A síndrome patelofemoral, também denominada disfunção patelofemoral ou condromalácia da patela, é caracterizada por dor ou desconforto retropatelar ou peripatelar, desencadeada nos movimentos em flexão completa dos joelhos. A prevalência é maior no sexo feminino, em razão da biomecânica dos membros inferiores que favorece maior pressão da patela sobre o fêmur. Essa síndrome representa a manifestação máxima de uma combinação de alterações estruturais do aparelho locomotor e promove incongruência e aumento da pressão na articulação patelofemoral, levando a sintomas de dor e perda de função[6]. Quando se suspeitar da síndrome, é importante avaliar, no exame físico, trofismo e assimetria do músculo quadríceps, alinhamento das articulações do joelho e do tornozelo e verificar se a articulação patelofemoral é luxável. A manobra de Clark positiva favorece o diagnóstico (Figura 11).

Tratamento

O tratamento pode ser didaticamente apresentado da seguinte forma:

1. Explicar para o paciente sobre a lesão e o protocolo de tratamento.
2. Os pacientes devem ser tranquilizados sobre o diagnóstico e a forma de tratamento, pois, muitas vezes, eles estão preocupados com a possibilidade de terem al-

Figura 10. Bursite retrocalcânea.

Figura 11. Manobra de Clark.

guma doença sistêmica grave e essa preocupação pode gerar uma ansiedade desfavorável ao tratamento.

3. Retirar e/ou corrigir os fatores de risco detectados na história clínica e no exame físico.

4. A Figura 12 mostra a correção com uma órtese em um paciente com pés cavos e sintomas de fasciite plantar[10].

5. Instruir sobre medidas e estratégias a serem usadas no dia a dia.

6. Corrigir o posicionamento do mobiliário, do equipamento, do calçado e orientar a execução de exercícios simples, que possam ser executados no dia a dia[5].

Promoção do controle dos sintomas

As lesões agudas são tratadas com repouso e gelo[5]. O uso de analgésico é variável e depende da intensidade da dor.

Como há poucos estudos controlados na literatura, o uso dos anti-inflamatórios não hormonais no tratamento das tendinopatias permanece controverso em ambos os estágios, no agudo (uma vez que há controvérsias se é útil combater a resposta inflamatória) e no crônico (se existe uma resposta inflamatória a ser combatida). Os anti-inflamatórios hormonais e não hormonais não devem ser utilizados como analgésicos. A prescrição desses medicamentos deve ser precisa, por tempo limitado, devendo ser utilizados apenas em situações em que comprovadamente exista um processo inflamatório. Em algumas bursites e tendinopatias, é necessária a infiltração intrabursa de corticosteroide para controle da lesão[16,17]. Algumas alterações estruturais do aparelho locomotor podem gerar bandas de contratura muscular que podem exigir o uso temporário de relaxante muscular e terapias manuais.

Após a fase aguda e nas lesões crônicas

Iniciar o mais precocemente possível os exercícios de alongamento e fortalecimento muscular, para que a flexibilidade, a propriocepção e a reeducação neuromuscular sejam restabelecidas o quanto antes. Nessa fase, também podem ser utilizados o calor superficial e profundo, as técnicas de eletroterapia, a acupuntura e a massoterapia[5,17].

Na fase crônica, a reabilitação por meio de exercício físico encontra base científica nos exercícios de fortalecimento em fase excêntrica, em especial para tendinopatia calcânea e patelar[2]. Para os quadros resistentes, vem sendo utilizada a terapia de ondas de choque e a injeção de plasma rico em plaquetas.

A terapia de ondas de choque é uma técnica que foi utilizada inicialmente para explosão de cálculos renais e, agora, estudos mostram evidência 1a para o tratamento de tendinopatia calcânea. A técnica vem sendo aplicada com resultados ainda variáveis em várias tendinopatias[18].

A técnica com plasma rico em plaquetas (PRP) consiste em um preparado a partir de sangue autólogo, centrifugado para concentrar as plaquetas. As plaquetas apresentam uma elevada concentração de fatores de crescimento que desempenham um papel importante na estimulação da proliferação de células mesenquimatosas, na síntese de colagéno e na angiogênese. Esses processos são importantes na manutenção e na reparação do tendão. Portanto, a justificativa para a utilização de PRP em tratamento de tendinopatia é a possibilidade de se colocar fatores de crescimento benéficos diretamente na região lesionada do tendão[16].

Por fim, em casos de tendinopatias resistentes ao tratamento clínico, o tratamento cirúrgico tem que ser levado em consideração. A cirurgia para tratamento de tendinopatia centra-se na excisão de aderências fibróticas e áreas de tendão danificado. Em última análise, o objetivo é restaurar a vascularização e estimular os tenócitos viáveis a retomar a síntese de proteína e promover a reparação[16].

Considerações finais

O sucesso do tratamento depende do diagnóstico preciso da lesão e do entendimento do mecanismo que a gerou. Também é importante que se estabeleça previamen-

Figura 12. Correção dos pés.

te uma escala de progressão e retorno às atividades esportivas e laborais. Em vista disso, de maneira geral, a condução das tendinopatias, das bursites e das alterações estruturais do aparelho locomotor devem se basear em alguns princípios:

- Restrição da atividade ou do gesto esportivo que desencadeou e perpetuou a lesão, até que o processo inflamatório esteja controlado.
- Controle da dor e da inflamação, por meio de analgésicos, anti-inflamatórios e medidas fisioterápicas.
- Ganho e manutenção da flexibilidade, da força, da propriocepção e do condicionamento aeróbio, por meio de exercícios.
- Consideração dos fatores de risco extrínsecos e intrínsecos, a serem analisados por uma equipe multidisciplinar – médico, fisioterapeuta, professor de educação física, nutricionista –e, assim, aumentar a eficácia do tratamento e evitar a recorrência das lesões.

Referências bibliográficas

1. Bamji AN, Dieppe PA, Haslock DI, Shipley ME. What do rheumatologists do? A pilot audit study. Br J Rheumatol. 1990;5-8.
2. Joseph MF, Denegar CR. Treating tendinopathy perspective on anti-inflammatory intervention and therapeutic exercise. Clin Sports Med. 2015;34:363-74.
3. Rees JD, Stride M, Scott A. Tendons – time to revisit inflammation. Br J Sports Med. 2014;48(21):1553-7.
4. van der Worp MP, ten Haaf DS, van Cingel R, de Wijer A, Nijhuis-van der Sanden MW, Staal JB. Injuries in runners: a systematic review on risk factors and sex differences.
5. Stanos SP. Physical medicine rehabilitation approach to pain. Med Clin North Am. 2007;57-95.
6. Allen JE, Taylor KS. Physical examination of the knee. Prim Care Clin Office Pract. 2004;887-907.
7. Taanila H, Suni JH, Kannus P, Pihlajamäki H, Ruohola JP, Viskari J et al. Risk factors of acute and overuse musculoskeletal injuries among young conscripts: a population-based cohort study. BMC Musculoskeletal Disorders. 2015;16:104.
8. Weinreb JH, Sheth C, Apostolakos J, McCarthy M-B, Barden B, Cote MP et al. Tendon structure, disease, and imaging. Muscles Ligaments Tendons J. 2014; 4:66–73.
9. Walker-Bone K, Palmr KT, Reading I, Coggon D, Cooper C. Prevalence and impact of musculoskeletal disorders of the upper limb in the general population. Arthritis Rheum. 2004;642-51.
10. Cole C, Seto C, Gazewood J. Plantar fasciitis: evidence-based review of diagnosis and therapy. Am Fam Physician. 2005;2237-42.
11. Buchbinder R. Plantar fasciitis. N Engl J Med. 2004;350:2159-66.
12. Mallow M, Nazarian LN. Greater trochanteric pain syndrome diagnosis and treatment. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2014;25: 279-89.
13. Helfenstein M Jr, Kuromoto J. Ans erine syndrome Rev Bras Reumatol. 2010;50:313-27.
14. Young CC, Niedfeldt, MW, Morris GA, Eerkes KJ. Clinical examination of the foot and ankle. Prim Care Office Pract. 2005;105-32.
15. de Sá Pinto AL, de Barros Holanda PM, Radu AS, Villares SM, Lima FR. Musculoskeletal findings in obese children. Journal of Paediatrics and Child Health. 2006;341-4.
16. Skjong CC, Meininger AK, Ho SSW. Tendinopathy treatment: where is the evidence? Csm. 2012;31:32950.
17. Rees JD, Wilson AM, Wolman RL. Current concepts in the management of tendon disorders. Rheumatology. 2006;508-21.
18. Mani-Babu S, Morrissey D, Waugh C, Screen H, Barton C. The effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in lower limb tendinopathy: a systematic review. The American Journal of Sports Medicine. 2015;43:752-61.

4 Síndrome Miofascial

Fernanda Rodrigues Lima

SUMÁRIO

Introdução e definições

O sistema musculoesquelético é o responsável pela estabilidade estática e dinâmica das extremidades e do tronco. A eficiência de sua função depende da integridade de seus componentes estruturais, da biomecânica adequada e do alinhamento corporal e postural corretos, resultando em movimentos livres e indolores. Quando há quebra desse conjunto harmônico, ocorrem fenômenos dolorosos e perda da função.

Muitos estados traumáticos são acompanhados de incapacidade temporária ou permanente. O traumatismo pode ocorrer como um acidente único e violento, com imediato aparecimento da lesão, ou ser resultado de traumas crônicos decorrentes de hábitos posturais ou ocupacionais que originam fadiga muscular persistente, desequilíbrio músculo-fáscio-tendíneo e tensão. Portanto, os quadros miofasciais geralmente estão associados a vícios posturais ou dinâmicos ou a alterações anatômicas estruturais[1].

A síndrome miofascial pode ser definida como um conjunto de sintomas sensoriais, motores e autonômicos associados com os pontos-gatilho miofasciais[2]. Um ponto-gatilho miofascial é um ponto hipersensível em um músculo esquelético associado a uma banda muscular contraturada, também hipersensível, palpável ao exame físico[3].

Os distúrbios sensoriais descritos em associação com o ponto-gatilho são disestesias, hiperalgias e dor referida. As manifestações autonômicas mais comuns são alterações de temperatura, sudorese, piloereção, eritema, salivação e queixas proprioceptivas[3,4].

Quando o ponto-gatilho é pressionado, a dor causada produz um efeito no alvo ou na zona de referência. Essa área de referência é a característica que diferencia a síndrome miofascial da fibromialgia. Em geral, a dor produzida pela pressão, pelo distúrbio motor ou pelo fenômeno autonômico é distante do foco de origem da pressão e reprodutível. Esse padrão de dor referida dificilmente coincide com uma distribuição de dermátomo, mas, em geral, segue um padrão consistente[5]. Na dor miofascial, os pontos-gatilho são relacionados à causa da dor, ou seja, se eles forem tratados, o paciente melhorará. Na fibromialgia, os pontos dolorosos são úteis ao diagnóstico, mas não devem ser tratados isoladamente.

Como exemplo, entre os quadros miofasciais, vale citar a síndrome escápulo-costal ou síndrome do ângulo da escápula, situação em que o paciente refere dor na região dorsal, principalmente na face posterior da cintura escapular, que se irradia para a região cervical, o ombro e a parede torácica. A palpação revela o ponto-gatilho na porção medial e sob a escápula. Esse quadro geralmente está associado a posturas viciosas, ombros protusos, escoliose e microtraumatismos por movimentos repetitivos.

As fasciites da região pré-sacral, glútea e do tensor da fáscia lata são outros exemplos de quadros álgicos com dor irradiada para os membros inferiores, simulando ciatalgia. Essas condições são de diagnóstico essencialmente clínico, excluídas outras causas, e as alterações histológicas dos pontos-gatilho são, em geral, pouco significativas ou mesmo ausentes. Acredita-se que a etiologia seja traumática, mas, na patogênese da dor miofascial, observam-se, além dos fatores traumáticos, alterações bioquímicas, metabólicas, neurogênicas e isquêmicas, ou seja, locais. Essas alterações e o sistema nervoso atuariam juntos, criando um ciclo de dor-espasmo-dor[1].

Epidemiologia

As síndromes miofasciais são afecções extremamente comuns no dia a dia do consultório do reumatologista, uma vez que há cerca de 200 músculos pareados no corpo humano que funcionam como sítios para essa afecção. Em medicina interna e clínica ortopédica, a prevalência é de 30%. Em clínicas de dor, essa patologia chega a 85 a 90% da frequência de atendimento[6]. No entanto, ainda não há dados nacionais que relatem essa frequência. Os quadros mais comuns estão distribuídos na musculatura cervical e cintura escapular[7]. Um estudo demonstrou a prevalência de pontos miofasciais em músculo de 54% de indivíduos assintomáticos[8]. O quadro tem a maior prevalência na faixa etária entre 30 e 50 anos, em indivíduos sedentários e afeta igualmente ambos os gêneros[6].

Figura 1. Diagrama de uma representação de sintomas de uma síndrome miofascial em músculo escaleno.
Fonte: adaptado de http://www.triggerpoints.net/muscle/scalene.

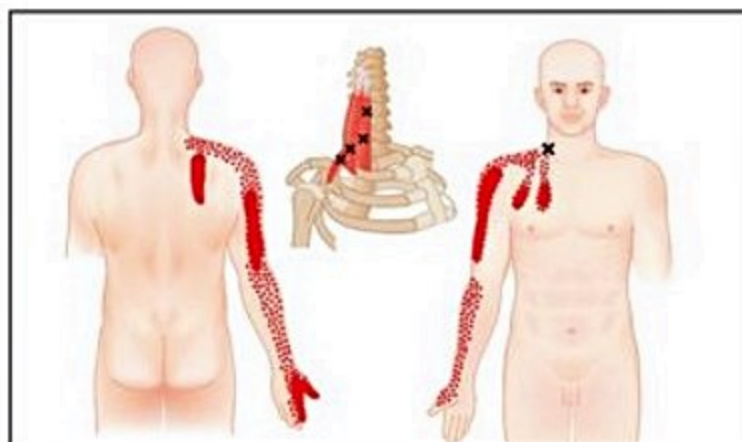
Etiopatogenia

Em geral, um ponto-gatilho se desenvolve após uma lesão inicial a uma banda de fibras musculares. Essa lesão pode incluir um evento traumático evidenciado ou traumas de repetição no músculo acometido. O ponto-gatilho causa dor e estresse ao músculo ou às fibras musculares. À medida que o estresse aumenta, o músculo vai se tornando fadigado e mais suscetível à ativação de novos pontos-gatilho adicionais. Quando vários fatores predisponentes se combinam com um evento produtor de estresse agudo, ocorre a ativação da síndrome miofascial[1].

Aspectos clínicos e diagnósticos

O diagnóstico da síndrome miofascial depende sobretudo da anamnese e do exame físico executados de forma detalhada. Hoje já se pode buscar pontos-gatilho por meio de ultrassonografia de alta resolução, que mostra alteração local de ecogenicidade, mas, em geral, esses aparelhos não são tão usados ainda na prática clínica[3]. Outro método de imagem ainda experimental é a elastografia por ressonância magnética, que é uma técnica que diferencia tecidos de densidades diferentes e consegue distinguir bandas de contratura muscular de músculo normal. A Figura 1 apresenta um resumo de 8 aspectos clínicos principais a serem considerados no diagnóstico, de acordo com Simons et al.[5]. A identificação do padrão referido da dor é de fundamental importância para o diagnóstico e o tratamento da síndrome.

O quadro é, em geral, insidioso e bem localizado em um segmento do corpo.

A dor pode ser aguda ou crônica. A natureza da dor em ambos os casos é profunda, difusa a mal localizada. O paciente geralmente observa uma área "endurecida", que corresponde a bandas de contratura muscular. A dor existe no repouso, mas é mais pronunciada com a movimentação passiva ou ativa da região acometida. Uma característica desse quadro é o padrão de dor referida, em que o paciente relata dor em uma área-satélite da região marcada pela contratura muscular. Além da dor, o paciente pode se queixar de hiperestesia e perda de força na região acometida. Alguns sintomas autonômicos, como lacrimejamento e salivação, são descritos. Ainda pode ocorrer vasodilatação ou vasoconstricção que geram eritema e sensações térmicas cutâneas diversas[3]. Disfagia, alterações do equilíbrio e tonturas também podem estar relacionadas com a síndrome.

O médico deve solicitar ao paciente que tente apontar com um dedo a região mais intensa de dor. Como já existe um padrão estabelecido de áreas referidas com os seus respectivos pontos-gatilho, os locais destes últimos geralmente já são previsíveis e estão bem descritos na literatura[1].

A banda palpável é considerada crítica para a identificação do ponto-gatilho[2,9]. São descritos na literatura 3 métodos para identificar um ponto-gatilho pela palpação:

1. Palpação plana: escorrega-se o dedo indicador entre as fibras musculares do músculo afetado. A pele fica literalmente empurrada para um lado, enquanto o corpo muscular é palpado pelo dedo do médico (Figura 2).
2. Palpação em pinça: utilizada para identificar um ponto-gatilho específico. O músculo é preso entre o polegar e o indicador do examinador. As fibras comprimidas entre os dedos são examinadas para localizar a banda de contratura (Figura 3).
3. Palpação profunda: a ponta do dedo é colocada sobre a área do músculo com suspeita de apresentar o ponto-gatilho, e produz-se uma compressão. Deve-se utilizar essa técnica para pontos profundos (Figura 4).

Não são raras as vezes em que o quadro de síndrome dolorosa miofascial é acompanhado por uma outra afecção localizada do aparelho locomotor, como uma tendinite no punho associada à dor na musculatura do antebraço. Assim, o diagnóstico não deve se limitar à síndrome miofascial, sendo importante observar outros problemas musculoesqueléticos do paciente.

Alguns diagnósticos diferenciais devem ser levados em conta, sendo os principais outras afecções de partes moles,

■ **Figura 2.** Palpação plana.

■ **Figura 3.** Palpação em pinça.

■ **Figura 4.** Palpação profunda.

como tendinopatias, bursopatias e contraturas musculares. De acordo com o sítio acometido, devem-se considerar algumas síndromes compressivas radiculares, como a síndrome do túnel do carpo. Quando o quadro é mais extenso em área, vem acompanhado de fraqueza e fadiga, devem ser considerados diagnósticos diferenciais como a fibromialgia, o hipotireoidismo e as espondiloartropatias.

Vale ressaltar que existe uma associação com deficiências nutricionais, em especial de vitamina D e ferro. Se encontrada uma ou mais deficiência, pesquisar por síndrome de má absorção ou doença celíaca[3].

Como em outras situações na medicina, o sucesso do tratamento da síndrome dolorosa miofascial depende da busca pela causa do seu aparecimento. Assim, os desvios posturais devem ser avaliados com cuidado. O médico deve verificar quais são as posturas assumidas pelo paciente no trabalho, nas atividades diárias ou mesmo nos períodos de repouso. Roupas justas, calçados, bolsas e cargas diárias podem ser responsáveis pelo aparecimento das queixas, mas os reais fatores desencadeantes só serão identificados por profissionais experientes, pois não costumam estar presentes no momento da consulta.

Os traumas ocorridos em acidentes, práticas esportivas e manipulações cirúrgicas também são causas habituais de aparecimento dos sintomas, mas, nessas situações, o resultado do tratamento pode ser bem-sucedido, pois o fator desencadeante do problema já não está presente[2,3].

Tratamento

O tratamento desses quadros deve sempre observar alguns aspectos fundamentais. Para identificar os agentes causadores, o médico deve pesquisar hábitos posturais, profissionais e de lazer, além do desempenho em atividades da vida diária e da vida prática, as quais podem estar contribuindo para o desencadeamento e/ou agravamento do quadro. O primeiro aspecto importante do tratamento é a educação, o esclarecimento sobre a doença e cada passo do tratamento. Além disso, devem-se observar os estressores citados e tentar alertar o paciente sobre eles, para que possa promover modificações na sua rotina de vida.

Tratamento local

As intervenções localizadas são as mais eficientes para a desativação dos pontos-gatilho. Os recursos terapêuticos envolvem a prescrição de exercícios de alongamento e fortalecimento que visem à melhora da função muscular[1] ou procedimentos diretamente sobre os pontos-gatilho, como métodos físicos (ultrassom, ondas curtas e estimulação transcutânea), agulhamento seco, acupuntura, infiltração com lidocaína, toxina botulínica e massoterapia[6,10,11].

A técnica de agulhamento constitui o tratamento com mais evidência científica na literatura (Figura 5). Várias técnicas foram avaliadas, como agulhamento seco, com anestésico local, solução salina e água estéril. Um achado comum em todas as técnicas é que, pelo menos de forma anedotal, a duração do alívio da dor após o procedimento supera a duração da ação do medicamento, quando este é aplicado[1,6,10]. O uso da toxina botulínica vem se expandindo nessa síndrome, pois se acredita que ela apresente uma ação central e periférica para modular a dor; no entanto, os resultados dos estudos disponíveis são controversos. Ainda são necessários estudos controlados com supervisão dos pontos-gatilho por ultrassonografia e mo-

Figura 5. Agulhamento de ponto-gatilho.

nitoramento do efeito placebo para esclarecer melhor a eficácia da toxina botulínica na síndrome miofascial[11].

Tratamento medicamentoso

O arsenal de medicamentos indicados inclui desde analgésicos e anti-inflamatórios até relaxantes musculares e antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação da serotonina, conforme a gravidade e a cronicidade do caso[11], embora haja poucos estudos controlados na literatura[6]. Como foi ressaltado anteriormente, é importante identificar e tratar comorbidades no aparelho locomotor, como osteoartrite sintomática, tendinopatias e bursopatias, que possam contribuir para a manutenção da síndrome miofascial. Nesse sentido, em geral, há necessidade eventual do uso de medicação sistêmica.

Tratamento não medicamentoso

Há uma vasta gama de meios físicos que podem e devem ser utilizados nesses quadros. Nas fases mais agudas, recomenda-se a crioterapia (imersão em água fria, compressas de gelo, *sprays* e recursos de importância no controle da dor). Podem-se ainda utilizar iontoforese com histamina e eletroterapia; indica-se também cinesioterapia o mais precocemente possível, com o objetivo de manter a amplitude articular[1,11].

Nas fases subagudas e crônicas, o calor superficial (compressas quentes, banhos de parafinas, raios infravermelhos) ou profundo (ultrassom, ondas curtas e micro-ondas), dependendo das estruturas acometidas, é a terapêutica de eleição. Enfatiza-se que os exercícios físicos são de extrema importância para o tratamento da síndrome miofascial, pois ajudam a melhorar a flexibilidade, o *status* funcional e o humor, reduzir a dor e restaurar a função motora comprometida. Os exercícios devem seguir um roteiro preestabelecido, de acordo com o grau de lesão, o acometimento anatômico e a evolução da doença. A fisiologia muscular e a biomecânica articular devem ser respeitadas.

Em situações em que existe um desencadeante postural de origem ocupacional, é importante fazer ajustes ergonômicos adequados no cenário de trabalho. Para alguns pacientes, é necessário prescrever técnicas de redução de estresse, como terapia cognitivo-comportamental, meditação e outras técnicas de relaxamento[6].

Prevenção de novos surtos

A orientação quanto à prevenção de novos surtos deve ser estabelecida a partir da identificação de nexo etiológico da lesão e dos fatores predisponentes e desencadeantes do processo álgico. A adequação nas atividades profissionais e a manutenção osteomioarticular são fatores fundamentais para atingir uma adequada prevenção de novas lesões. A abordagem terapêutica deve buscar o restabelecimento dos equilíbrios fisiológico e biomecânico, pois somente a normalização funcional resulta em cura.

A evolução tende a ser boa, com controle do quadro e combinação dos métodos já citados. A recorrência dos sintomas se correlaciona de forma positiva com a manutenção dos fatores desencadeantes. Os vícios posturais, o sedentarismo, o uso de ferramentas inadequadas e os movimentos repetitivos no trabalho são alguns exemplos.

Considerações finais

A síndrome miofascial engloba um conjunto de sinais e sintomas, como dor, parestesia e alterações autonômicas, que afetam virtualmente qualquer segmento do aparelho locomotor. É uma condição comum no dia a dia do consultório reumatológico e deve ser considerada como diagnóstico diferencial de quadros segmentares dolorosos crônicos. Apresenta uma forte relação com vícios posturais e movimentos de repetição. Seu tratamento deve envolver algumas etapas básicas, como terapia local, administração de medicamentos de ação sistêmica, medidas físicas e, principalmente, a busca e a correção de fatores perpetuantes.

Referências bibliográficas

1. Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial trigger points. Medical Clinics of North America. 2007;91(2):229-39.
2. Jafri MS. Mechanisms of myofascial pain. International Scholarly Research Notices. 2014;Article ID 523924.
3. Gerwin RD. Diagnosis of myofascial pain syndrome. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2014;25:341-55.
4. Long S, Kephart W. Myofascial pain syndrome. In: Ashburn M, Rice L (eds.). The management of pain. New York: Churchill Livingstone, 1998. p.299-321.
5. Simons DG, Travell JG, Simons LS. Travell and Simon's myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. 2.ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
6. Borg-Stein J, Iaccarino MA. Myofascial pain syndrome treatments. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2014;25:357-74.
7. Greve JMD, Oliveira RP, Tarrico MA, Barros Filho TEP. Síndromes dolorosas miofasciais da região cervical: diagnóstico e tratamento. Revista Brasileira de Ortopedia. 1993;28(3):100-4.
8. Sola AE, Rodenberger ML, Gettys BB. Incidence of hypersensitive areas in posterior shoulder muscles. Am J Phys Med 1955; 34:585-90.
9. Fischer AA. Pressure threshold meter: its use for quantification of tender points. Arch Phys Med Rehabil. 1986;67:836.
10. Graff-Redford SB, Reeves JL, Baker RL, Chiu D. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on myofascial pain and trigger point sensitivity. Pain. 1989;37:1-5.
11. Zhou JY, Wang D. An update on botulinum toxin A injections of trigger points for myofascial pain. Curr Pain Headache Rep. 2014;18:386.

5 Fibromialgia

Diogo Souza Domiciano
Marco Antonio Gonçalves Pontes Filho

SUMÁRIO

Introdução

A fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor musculoesquelética crônica (mais do que 3 meses) generalizada, em que há um distúrbio do processamento dos centros aferentes, levando à dor. É uma doença com natureza desconhecida (não autoimune e não inflamatória) e sem causa orgânica detectável[1].

É considerada uma patologia bastante comum na prática clínica, perdendo apenas para a osteoartrite no que diz respeito às queixas no aparelho locomotor. Já foi descrita por várias sinonímias, desde o século XVI, entre as quais: reumatismo muscular, reumatismo psicogênico, neurastenia/mielastenia, fibrosite/miofibrosite, síndrome da fadiga crônica, mioalgoencefalite e síndrome da guerra do Golfo. O termo e o conceito atuais de FM surgiram em 1977, introduzido por Smythe e Moldofsky, com a associação e a descrição dos pontos dolorosos e distúrbios do sono[2,3].

Caracteriza-se principalmente pelo quadro de dor muscular difusa e crônica, e está associada com frequência a queixas de fadiga, distúrbios do sono e baixa tolerância aos exercícios físicos[1,4]. Outros sintomas citados são sensação de adormecimento, pontadas, queimação ou câibras. Os pacientes podem ainda apresentar uma variedade de sintomas vagos, incluindo sensação de edema de extremidades, tonturas, palpitações, alterações cognitivas (conhecida como *fibrofog*), ansiedade e humor deprimido[4]. Além disso, algumas síndromes disfuncionais que causam dor em órgãos ou regiões específicas também são frequentes nos pacientes com FM, como dor precordial atípica, dor de parede abdominal sugestiva de cólon irritável, dor pélvica e sintomas sugestivos da síndrome uretral feminina ou cistite intersticial[4].

Epidemiologia e prevalência

A prevalência é semelhante em diferentes países, culturas e etnias. Não há evidências de que a FM tenha prevalência maior em países industrializados. Existem dois estudos epidemiológicos em nosso meio apontando, de forma semelhante à literatura internacional, que a FM acomete entre 0,7 e 5% da população, dependendo do critério classificatório utilizado (média em torno de 3% em mulheres e 0,5% em homens)[1].

A FM é uma doença que afeta de forma predominante o gênero feminino (relação 8:1). Em estudos realizados especialmente nesta população, encontrou-se prevalência variando de 2 a 11,5%. A faixa etária encontra-se entre 35 e 60 anos (cerca de 80% dos casos)[3].

Embora mais estudada em adultos, a FM pode também estar presente entre crianças e adolescentes. A frequência estimada é de 1,2 a 6,2%, mais prevalente em meninas, numa relação 4:1[3,5]. A FM também pode existir com outras doenças reumatológicas, incluindo artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante e lúpus eritematoso sistêmico, podendo alcançar prevalência de 20 a 25%. Portanto, é importante lembrar que a FM não deve ser considerada apenas como uma doença de exclusão[1].

Outro ponto que vale a pena salientar é que sintomas que se iniciam em um paciente com mais de 55 a 60 anos de idade podem ser resultado de outra doença que não FM (p. ex., infecção ou neoplasia), necessitando de avaliação e investigação mais cautelosas.

Etiologia

A etiologia da FM permanece desconhecida e ainda não é completamente entendida. Postula-se que a causa seja multifatorial. Entretanto, nos últimos anos, tem-se notado um crescente esforço de pesquisadores para o esclarecimento da doença, que indiscutivelmente compromete a qualidade de vida de todos os pacientes.

Inúmeras variáveis parecem contribuir na predisposição para o desenvolvimento da FM. Além disso, também podem estar relacionadas na variação da intensidade e da gravidade dos sintomas. Entre as mais conhecidas, podem ser exemplos[1]:

- Fatores psicológicos: traços de personalidade (perfeccionista ou abnegado), catastrofização e crenças negativas (a crença de que a dor não pode ser controlada), hipervigilância, preocupação exagerada com a dor, transtorno obsessivo-compulsivo, depressão e ansiedade.
- Fatores biológicos: sexo feminino, herança genética (polimorfismos genéticos relatados na enzima catecol-O-metiltransferase, transportadores e receptores da serotonina e de genes dos receptores D4 da dopamina), alterações no padrão do sono, resposta neuroendócrina ao estresse (diminuição da resposta aos hormônio liberador da corticotropina e fator 1 de crescimento insulina-*like* (somatomedina-C) e desregulação autonômica (ortostase paroxística e síndrome de taquicardia).
- Fatores ambientais e socioculturais.
- Fatores familiares e laborais (insatisfação no trabalho, obesidade, sedentarismo).

Adicionalmente, alguns fatores funcionam como "gatilhos" para o desencadeamento da FM. Entre eles, encontram-se[1]:

- Traumas na infância (abusos e trauma sexual ou físico).
- Acidentes (especialmente envolvendo o tronco).
- Infecções virais (vírus Epstein-Barr, parvovírus B19, hepatite C).
- Apneia do sono.
- Inflamação articular crônica.
- Eventos de estresse psicológico (transtorno de pânico).
- Eventos catastróficos (transtorno de estresse pós-traumático).

Cabe esclarecer que, mesmo após a resolução do quadro precipitante, os sintomas tendem a persistir nos indivíduos suscetíveis à FM.

Fisiopatologia

Sensibilização central

A FM deve ser encarada como um estado de centralização da dor. Este termo não implica que estímulos nociceptivos periféricos (calor, corrente elétrica e pressão) não possam estar contribuindo para a dor, mas sim que os pacientes sentem mais dor do que esperado, com base no grau do estímulo nociceptivo gerado. Isso sugere que prováveis fatores no sistema nervoso central (SNC) os interpretam como sensações desagradáveis e os traduzem pelo sintoma dor, além de amplificá-los. Estudos de neuroimagem funcionais apoiam esta participação do SNC na patogênese da FM[1].

A fisiopatologia desse fenômeno se baseia, em parte, no somatório temporal dos impulsos neurais. Isso ocorre quando as fibras de dor (fibras C desmielinizadas) são estimuladas de forma repetida, rápida e prolongada, levando ao crescimento da amplitude dos potenciais de ação nos neurônios do corno posterior da medula. Em termos bioquímicos, essa estimulação resulta na despolarização dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que causam alterações da transcrição que afetam o processamento da dor (fenômeno de *wind up*).

Outro mecanismo supostamente envolve as vias inibitórias descendente da dor (desde o mesencéfalo ao corno dorsal), que modulam a resposta da medula espinal aos estímulos dolorosos. Elas parecem estar prejudicadas em pacientes com FM, ajudando a exacerbar a sensibilização central[1].

O mecanismo para o controle da intensidade da dor percebida por um indivíduo é definido por uma variedade de fatores, incluindo também os níveis de neurotransmissores que facilitam e que reduzem a transmissão de dor. Esses fatores podem resultar clinicamente em fadiga, problemas de memória e distúrbios de sono e humor, porque os mesmos neurotransmissores que controlam a dor e a sensibilidade sensorial provavelmente também controlam o sono, o humor, a memória e a atenção[1].

Alterações musculares

Durante muito tempo, a FM foi considerada uma doença primária originada no sistema musculoesquelético. Empregando técnicas de imuno-histoquímica, foi possível observar atrofia muscular das fibras tipo II, presença de fibras reticulares, edema focal, aumento do conteúdo lipídico e do número de mitocôndrias[6]. Esses achados são interpretados como consequentes à redução da microcirculação local, acarretando hipóxia das fibras musculares e, por fim, culminando com a redução do teor de energia do tecido muscular. Durante o período de contração muscular, ocorre maior necessidade de oxigênio regional, o que acarreta cronicamente um sistema cíclico de hipóxia localizada. Por outro lado, a hipóxia tecidual ativa os receptores adenosina A2, estimulando e sensibilizando fibras nervosas não mielinizadas[7].

Além da resposta inadequada ao estresse oxidativo (exacerbado pela queda noturna na saturação), a desregulação vascular e o aumento de substância P nos músculos, o aumento de interleucina (IL)-1 nos tecidos cutâneos e a fragmentação de DNA nas fibras musculares parecem exercer também um papel nesta condição[1].

Alterações neuro-hormonais e autonômicas

A FM é uma doença geralmente associada ao estresse, situação em que fatores físicos ou emocionais atuam como fatores predisponentes, desencadeadores ou perpetuadores[8].

Na FM, o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) desenvolve uma resposta sustentada ao estresse, em virtude do aumento do hormônio liberador da corticotropina, provavelmente por conta da cronicidade da dor e das anormalidades nos mecanismos nociceptivos do SNC. Diminuição de fluxo cerebral em áreas do cérebro que estão envolvidas no controle da dor, como o tálamo, o núcleo caudado e o teto pontino, pode colaborar com a percepção amplificada das sensações, sobretudo a dolorosa[3]. Diferentes estudos também mostraram níveis elevados de cortisol, particularmente no fim do dia, associados com um ritmo circadiano interrompido. Além disso, estes pacientes apresentaram valores elevados de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), em nível basal e em resposta ao estresse. Essas alterações podem ser provavelmente relacionadas a baixos níveis de 5-HT, porque as fibras serotoninérgicas regulam a função do eixo HHS[3].

Os níveis de hormônio do crescimento (GH) tendem a ser normais durante o dia e reduzidos durante o sono. Primeiro, o GH é secretado principalmente durante a fase IV do sono, e esta fase é interrompida em pacientes afetados pela FM. Em segundo lugar, estes pacientes têm altos níveis de somatostatina, um inibidor de GH, induzido pelos altos níveis de ACTH[1].

Alterações na frequência cardíaca de repouso, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e hipotensão ortostática apontam distúrbios do sistema nervoso autonômico (SNA), sugerindo que a FM resulte de hiperatividade persistente do SNA, associada à hiporreatividade simpática ao estresse[9].

O aumento do tônus simpático durante o sono foi sugerido como uma possível forma de se explicar a fragmentação do sono na FM. Além disso, este fato também poderia explicar alguns sintomas clínicos, como fadiga, rigidez matinal, distúrbios do sono, ansiedade, queixas *sicca* e irritabilidade intestinal.

Alterações hormonais, de citocinas e neurotransmissores

Anormalidades nos níveis hormonais, de citocinas e neurotransmissores têm sido descritas em indivíduos com FM. Enquanto alguns pesquisadores acreditam que tais alterações possam resultar de um processo sistêmico crônico, outros as interpretam como deflagradoras da síndrome.

A prolactina encontra-se elevada em 71% de mulheres com FM *versus* 4,5% na população geral[10], e o GH encontra-se diminuído em 30% das pacientes com FM[3]. Também foi relatado nível diminuído de cortisol circulante, assim como resposta diminuída ao teste de estresse induzido pela hipoglicemia[3].

Os níveis de hormônio da tireoide são geralmente normais, mesmo se os pacientes apresentam sintomas de hipotireoidismo[3]. Há alguma evidência que sugere uma associação com testes de estimulação do hormônio liberador de tireotropina alterados. Os sintomas do hipotireoidismo podem incluir quadro como dores musculares e fadiga. Desta forma, a dosagem de hormônios tireoidianos deve estar entre os testes laboratoriais solicitados para a avaliação de pacientes com FM.

A elevação de imunomoduladores, comparado a indivíduos normais, também foi descrita em pacientes com FM, especificamente IL-1B, IL-6 e TNF-alfa, mas o seu significado não pode ser determinado em relação à causa ou à persistência dos sintomas[11]. A IL-8 encontra-se elevada em pacientes com história de FM com duração maior do que 2 anos.

A serotonina é vista como uma substância inibidora da dor, exercendo papel importante nas vias inibitórias descendentes, e também inibidora da substância P. A noradrenalina está associada ao estado de alerta e à função vasomotora. Assim como a serotonina, a norepinefrina possui ação antinoceptiva, principalmente das vias descendentes supramedulares. Pacientes com FM apresentam diminuição de ambas no líquido cefalorraquidiano (LCR) e redução nos níveis de serotonina plasmática. Além de modular o humor, a serotonina possui importante papel nas fases III e IV do sono não REM (*rapid eye movement*)[3].

Níveis da substância algogênica P, no LCR de pacientes com FM, encontram-se 3 a 4 vezes acima do nível normal. A substância P é um precursor peptídico associado ao aumento da percepção da dor por diminuir o limiar da excitabilidade sináptica. Agentes que especificamente diminuem a substância P demonstram melhora da sintomatologia álgica nestes pacientes[3,30].

Distúrbios do sono

Rotineiramente, o sono não REM progride por quatro estágios, identificados por estudo eletroencefalográfico, por meio de padrões de ondas cerebrais características. A vigília com os olhos fechados é caracterizada pelas ondas alfa (8 a 13 Hz), ao passo que a vigília em alerta com os olhos abertos e com estímulo luminoso é caracterizada por ondas beta (14 a 25 Hz).

A fase I do sono não REM é uma transição da vigília e está associada predominantemente com a atividade das ondas teta (4 a 7 Hz). Quando o sono mais profundo é atingido, a frequência das ondas cerebrais diminui ainda mais, de modo que, na fase IV do sono não REM, as ondas delta (< 4 Hz) são responsáveis pela maioria das ondas cerebrais. É a onda delta, ou estágio IV do sono não REM, que é responsável por um sono reparador e restaurador. Essa fase do sono tem um papel anabólico, sendo responsável pela conservação e recuperação de energia física[1].

As queixas de alterações do sono estão relacionadas às alterações polissonográficas, as quais demonstram redução da eficiência do sono com aumento do número de microdespertares, diminuição da quantidade do sono de ondas lentas com a intrusão anormal de ondas alfa nas fases de sono profundo do sono não REM. Esse fenômeno é denominado padrão alfa-delta de sono e está associado com a FM (observado em até 90% dos pacientes). O sono alfa-

-delta é clinicamente associado com o sono não reparador[1,3]. Vale lembrar que este padrão de sono não é específico para a FM e pode estar presente durante períodos de estresse emocional, em condições dolorosas crônicas, na síndrome de apneia do sono e em alguns indivíduos normais.

Aspectos clínicos e diagnóstico

Frente à complexidade de queixas e sintomas que caracterizam o quadro clínico da FM, um dos grandes desafios na prática clínica é o adequado reconhecimento da síndrome. O atraso no diagnóstico pode levar o paciente a uma busca incessante por diversos médicos e especialidades, com desnecessária e onerosa solicitação de exames complementares e instituição de modalidades terapêuticas ineficazes.

O diagnóstico da FM é essencialmente clínico, baseado em anamnese adequada e exame físico criterioso. Nenhum exame laboratorial ou radiológico é necessário para o diagnóstico de FM. Testes complementares podem ser utilizados para o diagnóstico diferencial com outras condições clínicas.

Manifestações clínicas

Os principais sintomas da FM podem ser vistos como uma tríade que inclui[12]:

- Dor generalizada (nos lados direito e esquerdo do corpo, acima e abaixo da cintura e no esqueleto axial), de longa duração (≥ 3 meses).
- Fadiga.
- Distúrbios do sono (incluindo o sono não reparador).

A dor na FM é generalizada, com intensidade variável ao longo dos dias, e é geralmente de caráter migratório. Pode ter início localizado, posteriormente tornando-se generalizada.

Cerca de 76 a 100% dos pacientes apresentam fadiga, que geralmente piora após esforço físico e, eventualmente, pode ser o sintoma mais incapacitante[13].

Distúrbios do sono ocorrem em 55 a 80% dos pacientes, conforme já descrito neste capítulo[12].

A FM deve ser considerada em todos os pacientes com dor multifocal que não possa ser explicada por outras causas. Na maioria dos casos, a dor musculoesquelética é predominante; no entanto, é comum haver dor abdominal, dor pélvica, cefaleia e dor torácica. Exemplos de comorbidades comuns incluem os distúrbios do humor, que podem preceder o desenvolvimento da FM. A prevalência desses distúrbios em pacientes com FM é elevada: transtornos de ansiedade são reportados pelos pacientes em algum momento da vida em até 35 a 62% dos casos; transtorno depressivo maior em 58 a 86% dos pacientes; e transtorno bipolar em até 11% dos casos[14]. Outras comorbidades comuns em pacientes com FM incluem[12]:

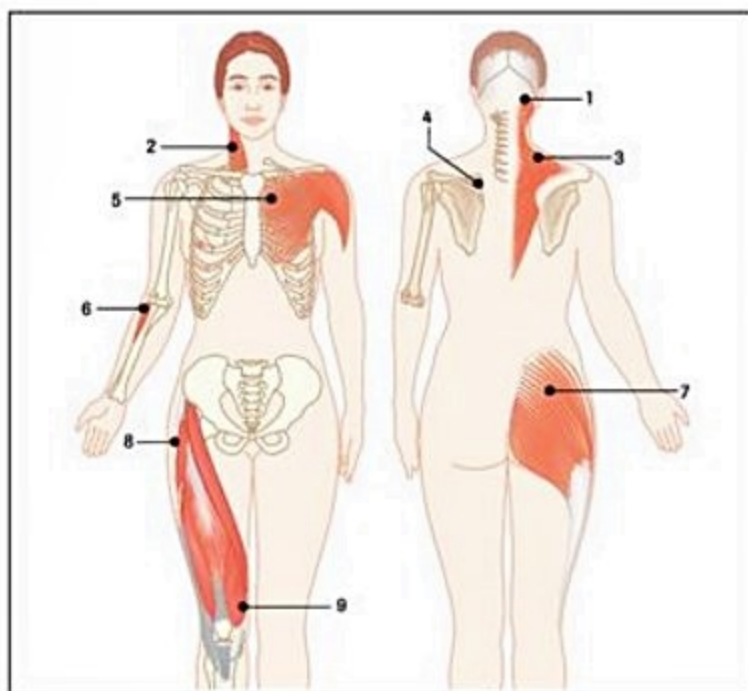
- Déficits de atenção e memória.
- Rigidez matinal.
- Edema subjetivo de extremidades (articular ou periarticular).
- Síndromes regionais de dor (síndrome miofascial).
- Síndrome do intestino irritável.
- Fenômeno de raynaud.
- Hipersensibilidade ao frio ou ao calor.
- Parestesias de extremidades.
- Vertigem.
- Olhos secos e boca seca.
- Cistite intersticial ou síndrome da bexiga dolorosa.
- Prostatite crônica ou prostatodinia.
- Dor pélvica crônica/dor vulvar ou vaginal/dismenorreia.
- Palpitações/síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS).
- Disfunção temporomandibular.

Exame físico

Em geral, o exame físico é normal na FM, exceto pela presença de dor difusa, que pode ser avaliada pela contagem de pontos dolorosos ou pela palpação digital de várias regiões do corpo. O exame físico é essencial na avaliação da hipersensibilidade (alodinia e hiperalgesia). Alodinia é uma manifestação definida como dor decorrente de um estímulo incapaz de provocar dor em situações normais. Hiperalgesia é uma sensação dolorosa de intensidade anormal após um estímulo doloroso e representa uma resposta exagerada a determinada modalidade de estímulo. Ambas são comuns e podem coexistir no mesmo paciente[13]. O exame físico também é fundamental para o diagnóstico diferencial com outras condições clínicas. O exame articular é importante na busca de edema, limitações de movimento e crepitações, que podem indicar alterações inflamatórias ou degenerativas das articulações. É importante também identificar potenciais gatilhos de amplificação dolorosa, incluindo situações clínicas que podem ser concomitantes à FM (p. ex., artrite reumatoide, osteoartrite e tendinopatias). Se a história for sugestiva, sinais de doença do tecido conjuntivo devem ser avaliados e um exame neurológico deve ser realizado[14].

Critérios de classificação

Os critérios de classificação para a FM, estabelecidos pelo American College of Rheymatology (ACR) em 1990[15], incluem a presença de dor difusa (acima e abaixo da cintura, lados direito e esquerdo do corpo) por 3 meses ou mais, e a detecção de 11 pontos dolorosos à palpação (de um conjunto de 18 pontos preestabelecidos – *tender points*) (Figura 1).

Estes critérios foram originalmente concebidos para padronizar a classificação de pacientes em ensaios clínicos, e não para o diagnóstico da síndrome na prática clínica. Entretanto, a análise de pontos dolorosos é reconhecida pelo ACR para o diagnóstico de FM, embora a sua presença não seja obrigatória para a confirmação diagnóstica[15]. No entanto, estes critérios apresentam algumas limitações, destacando-se a não inclusão dos sintomas so-

■ **Figura 1.** Os nove pares de *tender points.* 1. Na inserção dos músculos suboccipitais; 2. Na borda anterior dos espaços intertransversais das vértebras C5-C6; 3. No corpo da borda superior do músculo trapézio; 4. Na origem do músculo supraespinhal, acima da espinha da escápula; 5. Na segunda costela, junto à articulação costocondral; 6. Dois centímetros distais ao epicôndilo lateral; 7. No quadrante superolateral da região glútea; 8. Imediatamente posterior ao trocânter maior do fêmur; 9. Na interlinha medial do joelho.

máticos que caracterizam a síndrome, como a fadiga, o sono não reparador e os distúrbios cognitivos[16].

Como uma possível alternativa aos critérios de 1990 para diagnóstico de FM na prática clínica, foram propostos novos critérios clínicos que consideram os outros sintomas, além da dor difusa, e não levam em conta os 9 pares de *tender points.* Os critérios do ACR de 2010 contemplam as diferentes formas de acometimento e a gravidade dos sintomas da FM. Utilizando esse novo critério, o paciente pode ser diagnosticado quando apresentar um índice de dor generalizado (IDG) · 7 e uma escala de gravidade dos sintomas (EGS) · 5, ou IDG entre 3 e 6 e EGS · 9. Os sintomas devem estar presentes por pelo menos 3 meses, excluindo-se outras causas de dor generalizada (Quadro 1)[16].

Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais incluem condições clínicas que possa cursar com dor crônica, como osteoartrite, artrite reumatoide, espondiloartrites, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, deficiência de vitamina D/osteomalácia, polimialgia reumática, miopatias inflamatórias, distrofias musculares, parkinsonismo, hipopotassemia, bem como o uso de determinados agentes medicamentosos (estatinas, bloqueadores H2, corticosteroides) ou drogas ilícitas (cocaína e *canabis*).

Embora nenhum teste laboratorial seja útil para o diagnóstico de FM, alguns exames são úteis para o diagnóstico diferencial e para avaliação de possíveis comorbidades, como provas de atividade inflamatória, dosagem dos hormônios tireoidianos, avaliação do metabolismo ósseo (cálcio, paratormônio e vitamina D), potássio sérico (uso de diuréticos), dosagem sérica de enzimas musculares (CPK e aldolase), eletroforese de proteínas séricas e sorologias (hepatite C, hepatite B, HIV, citomegalovirose, toxoplasmose e parvovirose, em caso de suspeita clínica). Pesquisa de autoanticorpos, incluindo fator antinuclear (FAN) e fator reumatoide, deve ser solicitada em casos selecionados[13].

Tratamento

Os principais objetivos do tratamento da FM incluem[1]:

- Redução da dor.
- Manutenção da amplitude de movimento e da flexibilidade.
- Melhora da qualidade de vida.
- Educação do paciente, visando a minimizar os fatores precipitantes ou perpetuadores de piora da dor.

Tratamento não medicamentoso

As três modalidades terapêuticas não farmacológicas são: educação, terapia cognitivo-comportamental (TCC) e exercício. Todas são associadas com forte evidência de eficácia. Grandes benefícios são observados em relação à capacidade funcional, com resposta sustentada à terapia (mais do que 1 ano)[17]. No entanto, a adesão ao tratamento é a principal limitação para utilização na prática clínica.

A primeira conduta no paciente com FM deve englobar o aspecto educacional do tratamento. O paciente deve estar ciente da natureza benigna da sua condição, saber identificar os fatores agravantes da dor, entender o conceito do tratamento multidisciplinar e adquirir consciência da importância da sua participação no tratamento, a fim de garantir melhor adesão e resposta terapêutica adequada[17].

Programas de exercícios físicos para pacientes com FM têm incluído atividades aeróbias, fortalecimento muscular e alongamento. O condicionamento cardiovascular com exercícios aeróbios é capaz de melhorar a condição cardiovascular, bem como induz melhora significativa nos parâmetros de dor. Sabe-se que a qualidade do sono também tende a melhorar com a prática de atividades físicas regulares[18].

A TCC é útil para tentar alterar os hábitos do paciente, modificar sua forma de encarar a doença, minimizando os pensamentos catastróficos e promovendo comportamento adaptativo por meio de reforços positivo e negativo[19].

Terapias complementares e alternativas podem ser úteis como coadjuvantes no tratamento. Entretanto, existem poucos estudos controlados que suportam sua utilização. Agulhamento de pontos-gatilho dolorosos, massoterapia, quiropraxia, taichi, ioga e acupuntura têm alguma evidência de eficácia e estão entre as mais comumente usadas. Algumas evidências sugerem que estes tratamentos podem incrementar a ativação dos mecanismos analgésicos endógenos no SNC[20].

Quadro 1. Critérios clínicos e de gravidade da fibromialgia (ACR 2010): índice de dor generalizada (IDG) e escala de gravidade dos sintomas (EGS)

Para classificar o paciente como tendo fibromialgia, preencher as 3 condições seguintes:

- IDG ≥ 7 e EGS ≥ 5, ou IDG entre 3-6 e EGS ≥ 9.
- Sintomas estáveis e presentes por pelo menos três meses.
- Não haver outras causas que possam explicar os sintomas.

Índice de dor generalizada

– Marcar as áreas em que você sentiu dor nos últimos 7 dias:

Ombro esquerdo ( )	Quadril esquerdo ( )	Mandíbulo esquerda ( )
Ombro direito ( )	Quadril direito ( )	Mandíbulo direita ( )
Cervical ( )	Dorso ( )	Lombar ( )
Braço esquerdo ( )	Antebraço esquerdo ( )	Tórax ( )
Braço direito ( )	Antebraço direito ( )	Abdômen ( )
Coxa esquerda ( )	Perna esquerda ( )	
Coxa direita ( )	Perna direita ( )	

IDG:______________________________ (máximo de 19 pontos)

Escala de gravidade dos sintomas

– Marcar a intensidade dos sintomas nos últimos 7 dias:

Fadiga (cansaço ao executar atividades): (0) (1) (2) (3)

Sono não reparador (acordar cansado): (0) (1) (2) (3)

Sintomas cognitivos (dificuldade de memória, concentração): (0) (1) (2) (3)

Escala:

0 = ausente

1 = leve ou intermitente

2 = moderado: intensidade moderada, sintoma geralmente presente

5 = grave: sintoma persistente, contínuo, prejuízo da qualidade de vida e capacidade funcional

Subtotal: __________________ (máximo de 12 pontos)

– Sintomas somáticos:

Você apresentou algum(s) desses sintomas nos últimos 6 meses?

Dor abdominal	(0) Não	(1) Sim
Cefaleia	(0) Não	(1) Sim
Depressão	(0) Não	(1) Sim

Subtotal: ________________ (máximo de pontos)

EGS: ______________________________ (máximo de 12 pontos)

TOTAL: ______________________ (máximo de 31 pontos)

Tratamento medicamentoso

Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos foram as primeiras drogas estudadas para a FM. Eles aumentam as concentrações sinápticas de serotonina e noradrenalina no SNC, inibindo a sinalização dolorosa. Os resultados mostraram moderado efeito benéfico sobre a dor, o sono e a sensação de bem-estar, bem como leve melhora da fadiga e redução do número de pontos dolorosos. Reações adversas incluem fadiga, sedação, dificuldades cognitivas, boca seca e arritmias cardíacas. O agente mais estudado é a amitriptilina (dose de 25 a 50 mg/dia), embora a nortriptilina possa ser usada em doses até mais elevadas, com melhor perfil de efeitos[21].

Relaxantes musculares

A ciclobenzaprina tem propriedades farmacológicas semelhantes aos agentes tricíclicos, mas atua também no tronco cerebral e na medula espinal, induzindo o relaxamento do músculo esquelético via redução da atividade tônica de neurônios alfa e gama. Estudos de curto prazo demonstraram melhora da dor e da fadiga. Além disso, quando utilizada em doses baixas (5 a 20 mg/dia), é capaz de promover alguma melhora do padrão de sono na FM[22].

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) aumentam a disponibilidade da serotonina na sinapse neuronal. A fluoxetina (em doses de 40 a 80 mg/

dia) pode ser tão eficaz como a amitriptilina, e a combinação destes dois agentes parece ser superior à utilização isolada[23]. Outros ISRS, embora regularmente utilizados na prática, não foram estudados de forma adequada para o tratamento da FM.

Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina

Os inibidores duais (inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina) aumentam a disponibilidade de serotonina e noradrenalina no SNC e, dessa forma, atuam estimulando o sistema descendente inibitório de dor. São eles: duloxetina, milnacipram e venlafaxina. Promovem melhora da dor, depressão, fadiga e capacidade funcional. Os efeitos adversos mais comuns incluem cefaleia e náuseas[24]. Em nosso meio, estão disponíveis apenas a duloxetina (dose de 30 a 60 mg/dia) e a venlafaxina (eficácia apenas em doses ≥ 150 mg/dia)[25].

Ligantes alfa-2-delta

Neste grupo de drogas estão incluídas a pregabalina e a gabapentina. A pregabalina foi o primeiro medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para a FM. Seu mecanismo de ação envolve a interrupção da sinalização neuronal por meio da ligação à subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso. Estes agentes exercem efeito tanto no SNC como no periférico, reduzindo a liberação de glutamato e substância P nas vias ascendentes da medula e a excitabilidade em geral, em virtude do aumento da atividade GABA no sistema nervoso. Estudos controlados demonstraram a eficácia da pregabalina (doses de 300 a 450 mg/dia) na redução significativa nos escores de dor, bem como na diminuição da fadiga e melhora da qualidade do sono[26]. A gabapentina (doses de 900 a 2.400 mg/dia) é outro agente de ação central aprovado para várias doenças neurológicas e inibe os mesmos canais de cálcio.

Hipnóticos

O uso de hipnóticos na FM justifica-se por sua propriedade de bloquear o reflexo nociceptivo espinal e diminuir o potencial evocado somatossensorial primário que modula a percepção da dor. Os hipnóticos da classe dos benzodiazepínicos atuam como sedativos, anticonvulsivantes e ansiolíticos, e possuem potente ação miorrelaxante. O alprazolam (0,5 a 4,5 mg/dia) é o agente utilizado com mais frequência nas fases iniciais do tratamento da FM, por seu importante efeito ansiolítico. No entanto, deve-se salientar que os benzodiazepínicos potencialmente acarretam dependência química, tornando seu uso restrito a curtos intervalos[27]. Dentre os hipnóticos não diazepínicos, destaca-se o zolpidem (dose de 10 mg/dia), que apresenta evidência de melhora do sono e da fadiga.

Opioides

O principal opioide estudado no tratamento da FM é o tramadol (doses de 50 a 200 mg/dia), associado ou não ao paracetamol. De modo geral, a associação tem se mostrado eficaz no controle da dor, sendo uma boa opção no início do tratamento, nas exacerbações dolorosas ou nos casos de difícil controle da dor[28].

Agonistas dopaminérgicas D3

Excessiva excitação adrenérgica pode levar à fragmentação do sono que ocorre em síndromes dolorosas centrais, e a estimulação da neurotransmissão dopaminérgica nos receptores D3 de dopamina no hipocampo pode bloquear a resposta adrenérgica e melhorar a qualidade do sono. Um ensaio clínico randomizado e controlado demonstrou que o pramipexol (doses de 0,75 a 4,5 mg/dia), agonista D3 dopaminérgico utilizado no tratamento da doença de Parkinson e na síndrome das pernas inquietas, foi eficaz na redução da dor e da fadiga em pacientes com FM[29].

Considerações finais

O diagnóstico de FM é complexo e deve ser considerado na presença das seguintes condições:

- Dor musculoesquelética difusa (acima e abaixo do quadril e em ambos os lados) por mais de 3 meses.
- Distúrbio do sono (sono não reparador).
- Inatividade física e intolerância ao exercício.
- Fadiga crônica.
- Múltiplas queixas e sintomas que não possa ser facilmente explicáveis.

O tratamento da FM deve ser multidisciplinar. Educação do paciente, programa de exercícios físicos regulares (especialmente atividade aeróbia e fortalecimento muscular), terapia cognitivo-comportamental e utilização de medicações com ação no SNC são as modalidades terapêuticas que apresentam melhor eficácia para o tratamento desta condição.

Referências bibliográficas

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. JAMA. 2014;311(15):1547-55.
2. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions understanding of the "fibrosite" syndrome. Bull Rheum Dis. 1977;28:928.
3. Heymann RE, Paiva ES, Martínez JE, Helfenstein Jr. M. Dores musculoesqueléticas localizadas e difusas. São Paulo: Planmark, 2010.
4. Consensus document on fibromyalgia: the copenhagen declaration. J Musc Skel Pain. 1993;1:295-12.
5. Buskila D, Press J, Gedalia A, Klein M, Neumann L, Boehm R et. al. Assessment of non-articular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. J Rheumatol. 1993;20:368-70.
6. Bengtsson MA. The muscle in fibromyalgia. Rheumatology. 2002;41:721-24.
7. Hénriksson KG, Bengtsson A, Larsson J, Lindström F, Thornell LE. Muscle biopsy findings of possible importance in primary fibromyalgia (fibrositis, myofascial syndrome). Lancet. 1982;2:1395.
8. Eich W, Hartmann M, Muller A, Fischer H. The role of psycosocial factors in fibromyalgia syndrome. Scan J Rheumatol (suppl). 2000;113:30-1.
9. Carmona L. More evidence on the dysautonomic nature of fibromyalgia: the association with short stature. Arthritis Rheum. 2002;46:1415-6.
10. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, Neumann L, Lunenfeld E et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. J Rheumatol. 1993;20(12):2112-5.
11. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S et al. Detection of interleukin 1 beta, IL-6, and tumor necrosis factor alpha in skin of patients with fibromyalgia. J Rheumatol. 2003;30:146-0.
12. Mease PJ, Arnold LM, Crofford LJ, Williams DA, Russell IJ, Humphrey L et al. Identifying the clinical domains of fibromyalgia: contributions from clinician and patient Delphi exercises. Arthritis Rheum. 2008;59(7):952-60.

13. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH; Fibro Collaborative. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. Mayo Clin Proc. 2011;86(5):457-64.
14. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. J Clin Psychiatry. 2006;67(8):1219-25.
15. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990;33(2):160-72.
16. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. J Rheumatol. 2011;38(6):1113-22.
17. Häuser W, Arnold B, Eich W, Felde E, Flügge C, Henningsen P et al. Management of fibromyalgia syndrome--an interdisciplinary evidence-based guideline. Ger Med Sci. 2008;6:Doc14.
18. Montgomery P, Dennis J. Physical exercise for sleep problems in adults aged 60+. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD003404.
19. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: Patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. Rheum Dis Clin North Am. 2009;35:393-407.
20. Mist SD, Firestone KA, Jones KD. Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: a meta-analysis. J Pain Res. 2013;6:247-60.
21. Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. Clin Exp Rheumatol. 2001;19:697-702.
22. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. Arthritis Rheum. 1994;37:32-40.
23. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1996;39:18529.
24. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Rheumatol. 2009;36:398-409.
25. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE Jr. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. Psychosomatics. 1998;39:14-7.
26. Mease PJ, Russel IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008;4:514-5.
27. Auchewski L, Andreatini R, Galduroz JC, de Lacerda RB. Evaluation of the medical orientation for the benzodiazepine side effects. Rev Bras Psiquiatr. 2004;26:24-31.
28. Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. J Pain. 2006;7(1):43-8.
29. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. Arthritis Rheum. 2005;52(8):2495-505.
30. Russel IJ. Advances in fibromyalgia: possible role for the central neurochemicals. Am J Med Sci 1998;315:377-84.

Bibliografia

31. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter trial. Arthritis Rheum. 2007;56:1336-44.
32. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB et al. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2004;50(3):944-52.
33. Arnold LM, Keck PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. Psycosomatics. 2000;41:104-13.
34. Arnold LM. The pathophysiology, diagnosis and treatment of fibromyalgia. Psychiatr Clin North Am. 2010;33(2):375-408.
35. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. Arthritis Rheum. 2005;53(4):519-27.
36. Clauw DJ, Katz P. The overlap between fibromyalgia and inflammatory rheumatic disease: when and why does it occur? J Clin Rheumatol. 1995;1(6):335-42.
37. Edwards RR, Bingham CO III, Bathon J, Haythornthwaite JA. Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2006;55:325-32.
38. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RH, Mease P, Chen W, Gendreau RM. Durability of therapeutic response to milnacipran treatment for fibromyalgia. Results of a randomized, double-blind, monotherapy 6-month extension study. Pain Med. 2010;11:180-94.
39. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. Brain. 2004;127:835-43.
40. Hudson JI, Pope HG Jr. The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder. Rheum Dis Clin North Am. 1996;22(2):285-303.
41. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. Arthritis Res Ther. 2011;13(2):211.
42. Mease PJ, Clauw DJ, Arnold LM, Goldenberg DL, Witter J, Williams DA et al. Fibromyalgia syndrome. J Rheumatol. 2005;32(11):2270-77.
43. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. Rheum Dis N Am. 2002;28:353-65.
44. Ono H, Mishima A, Ono S, Fukuda H, Vasko MR. Inhibitory effects of clonidine and tizanidine on release of substance P from slices of rat spinal cord and antagonism by alpha-adrenergic receptor antagonists. Neuropharmacology. 1991;30(6):585-9.
45. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. Ann Behav Med. 1999;21:180-91.
46. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. J Clin Rheumatol. 2000;6(5):250-7.
47. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011;152(3 suppl):S2-S15.

6 Lombalgias

Ari Stiel Radu Halpern
Jaqueline Barros Lopes

SUMÁRIO

Introdução

As lombalgias são um dos principais motivos de consulta médica em todo o mundo. O tratamento é clínico, na imensa maioria dos casos. Como mostra este capítulo, uma grande variedade de situações clínico-patológicas está relacionada com o desenvolvimento de lombalgia ou lombociatalgia. A maioria dos casos é benigna e autolimitada. Contudo, o clínico deve estar apto a reconhecer precocemente as situações mais graves, evitando, assim, sequelas ou perda de mobilidade.

É preciso ressaltar que, apesar do bom prognóstico da maioria dos casos, as doenças da coluna lombar constituem a causa mais comum de invalidez relacionada a problemas musculoesqueléticos[1]. Por outro lado, há uma crescente pressão para que se faça um diagnóstico preciso e uma terapia eficiente, sem gastos desnecessários.

Sendo assim, uma vez que a maioria das crises agudas de lombalgia evolui para a cura, independentemente do tratamento proposto, uma investigação mais detalhada deve se limitar aos casos em que a dor for persistente, progressiva ou quando existir suspeita de doenças mais graves.

Epidemiologia

A dor lombar baixa (DLB) é a segunda doença mais frequente da humanidade, atrás apenas do resfriado comum. A prevalência pode variar de 10 a 50%, sendo mais relatada em países desenvolvidos e em adultos na fase produtiva. Cerca de 80% da população já apresentou pelo menos um episódio de DLB, que constitui a principal causa de ausência no trabalho nestes países[2]. Entretanto, acredita-se que este maior relato da prevalência de DLB em países desenvolvidos e em adultos de idade produtiva resulte apenas de um viés de seleção. Nos países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, as diferenças de prioridades de saúde, o acesso limitado a cuidados de saúde, a falta de seguro de saúde ou sistemas de compensação podem levar à menor comunicação de DLB. A menor prevalência de DLB em idosos também pode ser explicada por uma série de fatores, incluindo o aumento da tolerância ou aceitação da dor em idade mais avançada, o acúmulo de outros problemas de saúde que podem assumir prioridade e exclusão nos estudos de indivíduos que vivem em asilos. Estudos investigando a DLB em idosos indicam que a incidência de dor grave e incapacitante

continua a aumentar em idade avançada e que a dor nas costas pode ter maior impacto na velhice[3].

Cerca de metade dos episódios agudos de DLB melhoram em 1 semana. Após 8 semanas, cerca de 90% dos casos evoluem para a cura, apesar da alta taxa de recidiva[2]. Entre os fatores de risco para a cronicidade, fatores clínicos, psicológicos e ocupacionais têm um papel importante. Do ponto de vista ocupacional, trabalhos que envolvem levantamento de peso superior à capacidade física do operário ou trabalhos executados em posições especiais favorecem o desenvolvimento de DLB. Quanto ao aspecto psicológico, histeria, neurose e quadros conversivos são causas frequentes de DLB, enquanto a depressão é uma complicação frequente das lombalgias crônicas. Finalmente, fumo e obesidade também estão relacionados com maior risco para desenvolvimento de DLB[1].

Anamnese

As lombalgias são situações multifatoriais. A história clínica tem um papel importante, porém aspectos psicoafetivos e socioprofissionais também. Além disso, a origem da lombalgia pode estar em diferentes órgãos e sistemas, muitas vezes não relacionados diretamente com a coluna lombar. Neste sentido, o interrogatório é um dos elementos mais importantes no atendimento aos portadores de lombalgias. Durante o interrogatório, o médico tem a oportunidade de avaliar aspectos essenciais que podem orientar tanto o diagnóstico quanto o tratamento destes pacientes. O médico deve estar apto a orientar as perguntas, mas também ouvir o doente com suas próprias palavras, para melhor caracterizar todos os aspectos envolvidos.

A anamnese inclui a pesquisa dos seguintes itens:

- Raça, idade e sexo: as diferentes patologias da coluna incidem preferencialmente em diferentes grupos populacionais.
- Início da dor: quadro súbito e intenso sugere uma hérnia discal, enquanto sintomatologia insidiosa sugere patologias degenerativas. A presença de fatores desencadeantes esportivos, profissionais e traumáticos pode levar ao diagnóstico correto.
- Localização da dor: difusa ou localizada em algum segmento específico da coluna.
- Irradiação da dor: com ou sem trajeto radicular específico. A dor irradiada abaixo do joelho geralmente é radicular. Dor irradiada apenas até o joelho pode estar relacionada com estruturas próprias da coluna (articulações posteriores, músculos e ligamentos).
- Ritmo da dor: a dor que piora ao repouso e melhora com o movimento sugere patologia inflamatória, como as espondiloartropatias. A dor que piora aos movimentos e melhora pelo menos parcialmente ao repouso sugere patologia mecânico-degenerativa. A dor fixa, de intensidade crescente, sem fatores de melhora, sugere patologia infecciosa ou tumoral.
- Características da dor: a dor radicular costuma ser lancinante, acompanhada de parestesias. Já a dor psicogênica costuma ser descrita em termos de sofrimento ou punição e não segue um trajeto dermatomérico específico, a dor da lombalgia mecânica costuma ser descrita como uma dor "surda", profunda e mal delimitada.
- Presença de febre e perda de peso: são sinais de alerta para a pesquisa de infecção e tumores.
- Envolvimento psicoafetivo: também deve ser avaliado.
- Situação socioprofissional: deve ser avaliada com as possíveis consequências no diagnóstico e tratamento.
- Antecedentes pessoais e familiares: devem ser avaliados para que possam orientar um diagnóstico etiológico.

Exame físico

O exame físico deve sempre incluir um exame geral procurando alterações nos diversos órgãos e sistemas, como pele, sistema respiratório, cardiovascular e outros. A seguir, o exame da coluna deve ser realizado de forma metódica e organizada para diminuir a duração e o desconforto. O paciente deve sempre estar desnudo para que o médico possa observar lesões cutâneas, deformidades, contraturas musculares etc.

O exame inicia-se com o paciente em ortostase.

Inspeção

A visão posterior permite identificar desvios no plano sagital, assimetria das cristas ilíacas, pregas glúteas e joelhos. A visão lateral permite observar hiperlordose ou retificação da lordose.

Atenção especial deve ser dada ao exame da pele, à sinais inflamatórios, como edema e eritema, ao trofismo muscular e à obesidade.

Mobilização

A mobilização da coluna lombar inclui flexão anterior, extensão e flexão lateral.

Na flexão anterior, deve-se observar um movimento suave de reversão da lordose lombar normal. Devem ser notados movimentos anormais decorrentes de uma contratura muscular localizada. Às vezes, o paciente mantém a lordose e flexiona os quadris. Em geral, a dor na flexão é considerada originária dos elementos anteriores, como o disco, enquanto a dor à extensão se relaciona com os elementos posteriores, particularmente as articulações facetárias. Dor à extensão com melhora à flexão sugere também estreitamento do canal lombar.

Na flexão lateral, também se deve observar uma curva harmoniosa, que pode estar interrompida nos casos de contratura muscular localizada.

O exame da marcha permite observar atitudes viciosas, bem como alterações das demais estruturas do membro inferior. Alguns testes motores ajudam no diagnóstico de lesões radiculares. Sendo assim, a lesão da raiz S1 dificulta a marcha na ponta dos pés. Já a lesão da raiz L5

dificulta a marcha nos calcanhares. A lesão de L5 também pode ser investigada pelo teste de Trendelenburg. Pede-se ao paciente para ficar apoiado sobre apenas um pé. A queda da bacia para o lado oposto da perna afetada revela fraqueza dos abdutores da coxa.

Palpação

Com o paciente em decúbito ventral, coloca-se um pequeno travesseiro sob o abdome para diminuir a lordose lombar e facilitar o exame. Palpa-se os planos musculares, as apófises espinhosas e os espaços discais buscando pontos dolorosos e alterações ósseas.

Exame osteoarticular

Parte essencial do exame permite diferenciar problemas oriundos da coluna lombar daqueles provenientes de outras estruturas articulares. Especial atenção deve ser dada ao exame do quadril e das articulações sacroilíacas. A medida do comprimento dos membros permite identificar, ainda, uma diferença que poderia justificar uma sobrecarga mecânica.

Exame neurológico

Parte obrigatória e extremamente importante do exame da coluna. O exame motor, da sensibilidade e dos reflexos permite estabelecer uma topografia radicular típica (Quadro 1). As raízes acometidas com mais frequência são as raízes L4, L5 e S1, que merecem atenção especial. A força de flexão da coxa é papel da raiz L4, enquanto a dorsiflexão do pé é função da L5. A função motora da S1 pode ser examinada pela marcha nas pontas dos pés.

A sensibilidade deve ser examinada ao longo dos membros inferiores. Quando há suspeita de síndrome da cauda equina, deve-se investigar a sensibilidade da região perineal.

Quadro 1. Topografia das radiculalgias do membro inferior

Raiz L4:	
Trajeto da dor:	nádega → face anterolateral da coxa → borda anterior da perna
Déficit motor:	dorsiflexão do pé
Reflexo:	patelar
Raiz L5:	
Trajeto da dor:	nádega → face posterolateral da coxa → face lateral da perna → tornozelo (em bracelete) → região dorsal do pé → hálux
Déficit motor:	extensão do hálux
Reflexo:	–
Raiz S1	
Trajeto da dor:	nádega → face posterior da coxa e perna → calcanhar e borda lateral do pé → quinto artelho
Déficit motor:	flexão plantar do pé
Reflexo:	aquíleo

Testes especiais

Sinal de Lasègue

Com o paciente em decúbito dorsal, eleva-se o membro, mantendo o joelho estendido. O teste é positivo quando houver dor entre 30 e 70° de extensão, indicando compressão radicular L5 ou S1.

Teste do estiramento femoral

Com o paciente em decúbito ventral e o joelho fletido, a coxa é elevada acima da cama. A presença de dor na região anterior da coxa sugere compressão radicular L2 ou L3 e a dor na face medial da perna sugere envolvimento da raiz L4.

Teste de Babinski

É essencial ainda diferenciar a compressão radicular, que ocorre principalmente nas hérnias discais, de quadros de neuropatia periférica ou de compressões tronculares. O examinador deve também ficar atento a sinais da síndrome da cauda equina com Lasègue bilateral, hipoestesia em sela e hipotonia de esfíncteres.

Investigação

Exames de imagem para investigação de dor lombar estão associados com o aumento dos custos de cuidados de saúde e exposição à radiação, sem ganho de benefício no seguimento na maioria dos casos.

Discute-se que o diagnóstico das dores musculoesqueléticas, incluindo DLB, deve ser abordado de forma gradual começando com o menos intenso e menos oneroso e, em seguida, progredindo gradualmente para procedimentos diagnósticos mais complexos e onerosos. Os componentes individuais desse modelo conceitual são apoiados por evidências recentes que compõem a pirâmide de diagnóstico musculoesquelético.

Informações do paciente além de uma avaliação clínica completa, incluindo exame físico e avaliação de fatores psicossociais, formam a base principal para o diagnóstico. Exames laboratoriais e de imagem podem ser indicados, mas poucos necessitarão desta abordagem[4].

Assim, a maioria dos pacientes portadores de lombalgia não necessita inicialmente de qualquer investigação radiológica ou laboratorial. A indicação de uma investigação é limitada aos pacientes com história de trauma importante, com suspeita de doença sistêmica (febre, perda de peso) e com dor persistente ou progressiva.

Cada modalidade de exame radiológico tem suas vantagens e desvantagens (Quadro 2). A escolha do melhor exame ou série de exames é particular para cada caso e deve ser analisada em função da necessidade clínica, disponibilidade e custo.

Radiografia simples

A radiografia simples constitui a primeira etapa da investigação radiológica. Uma radiografia de face com in-

Quadro 2. Comparação de diferentes técnicas radiológicas nas patologias da coluna

Técnica	Vantagem	Desvantagem	Comentários
RX	Baixo custo Não invasivo	Poucas informações Inespecífico	Estudo inicial
Mielografia	Ampla visão Estudos dinâmicos	Invasivo Não detecta patologia foraminal Reações adversas	Uso em casos de escoliose grave ou contraindicação para TC/RM
TC	Detalhes ósseos Dimensão do canal Configuração do canal Patologia foraminal	Má definição da compressão radicular Pequeno campo de visão Paciente em decúbito Pacientes claustrofóbicos Inespecífico	Complementa RM para a avaliação de detalhes ósseos
Mielo-TC	Visualização 3D Boa visualização da compressão de raiz nervosa Acurácia	Invasivo	Não necessária para a maioria dos pacientes
RM	Boa visualização da compressão radicular Visualização de doenças intra e extradurais Amplo campo de visão Ausência de radiação Detalhes de tecidos moles	Alto custo Pacientes claustrofóbicos Pouco detalhe ósseo Inespecífico	

RX: radiografia simples; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética.

cidência posterior centrada sobre o disco L4-L5, face centrada em L5-S1 e uma incidência de perfil são suficientes. Não existe indicação para as incidências oblíquas. Quando existe suspeita de instabilidade, radiografias em flexão e extensão são indicadas.

Apesar do baixo custo e auxílio no diagnóstico de patologias vertebrais e discais, possui baixas sensibilidade e especificidade. A radiografia pode ser totalmente normal em pacientes com lombalgia. Da mesma forma, alterações degenerativas presentes ao exame, como vértebras transicionais, espinha bífida, nódulos de Schmorl, osteoartrite facetária, discopatia e escoliose leve, ocorrem com frequência na população assintomática[1,2].

Ainda assim, a radiografia é útil como exame inicial, para estabelecer se há alterações da arquitetura da coluna e, particularmente, no diagnóstico de lesões vertebrais tumorais e fraturas.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) permite formular imagens coronais e sagitais da coluna. É o melhor método para visualização da arquitetura óssea. Os limites do canal medular são bem visualizados com o corpo vertebral e o disco, anteriormente, e o arco posterior, as articulações facetárias e o ligamento amarelo, posteriormente.

Os tecidos moles adjacentes podem ser estudados. O disco intervertebral aparece com opacificidade homogênea e densidade de 60 a 100 unidades Hownsfield (UH). Seu bordo posterior é côncavo na parte alta da coluna lombar, tornando-se retilíneo ou mesmo convexo nos segmentos inferiores. O saco dural apresenta-se como uma superfície homogênea bem limitada, envolto pela gordura epidural hipodensa. As raízes nervosas, com uma densidade próxima, são visualizadas anteriormente ao saco dural.

Apesar da alta sensibilidade para a detecção de lesões ósseas, a visualização de lesões dos tecidos moles é inferior àquela obtida com a ressonância magnética (RM). Além disso, a TC permite apenas a visualização de segmentos limitados da coluna, não permite a visualização de lesões intradurais sem a injeção de contraste intratecal, expõe o paciente à radiação e não permite exame dinâmico ou em ortostase.

O valor dos achados de TC deve sempre ser analisado no contexto clínico, uma vez que diversas alterações, inclusive hérnias discais, são encontradas com frequência em pacientes assintomáticos. Assim, o exame deve ser confirmatório, e não diagnóstico.

Ressonância magnética

A RM tornou-se o principal exame no estudo das patologias da coluna. Trata-se de exame não invasivo, que não utiliza radiação, permite a visualização de toda a extensão da coluna, partes ósseas e partes moles sem a necessidade de contraste intratecal. É extremamente útil na demonstração de patologia intramedular, vertebral ou de tecidos moles paravertebrais, além de possuir altas sensibilidade e especificidade para a detecção de infecções e hérnias discais.

A principal desvantagem é o alto custo, bem como a contraindicação em pacientes claustrofóbicos, portadores de marca-passos cardíacos ou implantes metálicos.

Assim como a TC, a RM deve ser um exame confirmatório, e não diagnóstico. Um estudo de Boden et al. demonstrou hérnias discais em 24% dos casos de pacientes assintomáticos[5].

Mielografia

Exame agressivo que exige hospitalização e utilização de contraste intratecal, a mielografia tem sido indicada cada vez mais raramente. A maior utilidade está na possibilidade de avaliação dinâmica e na possibilidade de exame acoplado à TC. As principais indicações são o estudo topográfico pré-operatório de conflitos disco-radiculares, os casos de síndrome da cauda equina e o diagnóstico etiológico de radiculalgias atípicas.

Mapeamento ósseo com radioisótopos

O mapeamento ósseo com tecnécio é útil na detecção precoce de metástases ósseas da maioria dos processos neoplásicos, com exceção do mieloma múltiplo e outras lesões puramente líticas. Também é muito útil no diagnóstico de infecções, embora seja um exame inespecífico. A maior utilidade é a possibilidade de estudar todo o esqueleto ao mesmo tempo.

Eletroneuromiografia

A eletroneuromiografia (ENMG) tem sua maior utilidade na documentação objetiva de pacientes com exame físico e história de radiculalgia duvidosos ou para documentar miopatias e neuropatias.

Outros

Nos casos em que existe dúvida quanto à presença de doença sistêmica, particularmente em idosos, a pesquisa da velocidade de hemossedimentação, a eletroforese de proteínas e a contagem hematológica estão indicadas. Outros exames laboratoriais são utilizados apenas em casos específicos.

Quadro 3. Lombalgias sintomáticas
Tumores malignos Metástases Mieloma Primitivos
Tumores benignos
Epidurite neoplásica
Lombalgia inflamatória Espondiloartropatias Polimialgia reumática
Infecção Espondilite piogênica Discite piogênica Abscesso epidural Tuberculose (mal de Pott) Brucelose
Doenças metabólicas Fratura vertebral osteoporótica Osteomalacia

Síndromes clínicas

Lombalgia mecânica comum

Este tipo de lombalgia caracteriza-se por dor lombar baixa, normalmente unilateral, às vezes central, irradiando-se para a região sacral e nádegas. Em geral, a dor ocorre após um esforço físico maior ou esforços repetidos em posições de estresse para a coluna. A investigação laboratorial e radiológica costuma ser normal. O ponto crítico para o clínico é diferenciar a lombalgia comum das lombalgias sintomáticas causadas por diversas patologias subjacentes (Quadro 3).

A lombalgia mecânica comum é a forma mais frequente de DLB, responsável por aproximadamente 90% dos casos. A lombalgia mecânica comum tem gerado muita discussão e incerteza por parte dos médicos, já que não é possível identificar com precisão a estrutura anatômica responsável pela dor destes pacientes. O papel relativo dos discos, dos ligamentos, das articulações facetárias, dos músculos e das raízes nervosas na gênese da dor permanece obscuro.

Por este motivo, foi publicado em 1987, pelo Quebec Task Force on Spinal Disorders, uma monografia na qual os autores sugeriam abandonar termos diagnósticos não validados, como síndrome facetária ou discopatia[6]. Os autores propuseram uma classificação simples dos problemas mecânicos da coluna, baseada em aspectos da anamnese, do exame físico e da resposta ao tratamento (Quadro 4). Embora este tipo de classificação não tenha sido difundido de forma ampla, o conceito de unificar as lombalgias mecânicas comuns em um grupo único é de grande utilidade prática, já que o tratamento é basicamente o mesmo.

Neste sentido, o papel do clínico é essencial. O paciente que procura o médico se sente doente e inseguro. Quando o tratamento é muito agressivo, o médico reforça este sentimento. Isto é particularmente importante no contexto de DLB no ambiente de trabalho. O clínico deve evitar encorajar um comportamento "doente". Os portadores de DLB devem ser lembrados que quase sempre a melhora ocorre em algumas semanas e que as atividades normais devem ser reiniciadas precocemente.

Tratamento

Muito embora não seja possível estabelecer com exatidão a estrutura anatômica responsável pela dor, a evolução é favorável na maioria dos casos. No entanto, não existe um único tipo de tratamento que seja efetivo para todas as formas de lombalgias mecânicas. Mesmo assim, de 98 a 99% dos casos são tratados de forma conservadora.

Quadro 4. Classificação das doenças da coluna relacionadas com atividade

Dor sem irradiação
Dor com irradiação proximal para a extremidade
Dor com irradiação distal para a extremidade
Dor com irradiação para os membros + sinais neurológicos
Suposta compressão de raiz nervosa na radiografia simples (instabilidade ou fratura)
Compressão de raiz nervosa confirmada
Estenose do canal
1-6 meses pós-cirurgia
> 6 meses pós-cirurgia
Dor crônica
Outros diagnósticos

Fonte: Quebec Task Force on Spinal Disorders, 1987[4].

Atividade física

Após quadro agudo de lombalgia, o repouso no leito tem sido muito utilizado espontaneamente pelos pacientes ou como indicação médica. Hoje, acredita-se que o repouso deva ser limitado a, no máximo, 3 ou 4 dias. O repouso prolongado descondiciona a musculatura, piora a função cardiovascular e, principalmente, fortalece um comportamento de "sentir-se doente". Vários estudos demonstraram que a volta precoce às atividades normais representa o melhor índice de prognóstico favorável nos portadores de lombalgias agudas.

Desta forma, o médico deve encorajar exercícios aeróbicos precocemente, bem como a tentativa de reassumir as atividades profissionais e de lazer. Os exercícios específicos para o tronco devem ser iniciados após um período aproximado de 2 semanas.

Diferentes programas de exercícios têm sido propostos para diversas situações: exercícios em flexão, extensão, alongamento, aeróbico e fortalecimento muscular podem ser utilizados. Vários estudos demonstraram a utilidade destes exercícios para diminuir sintomas e prevenir novas crises.

Recentemente, uma revisão sistemática mostrou que um programa de exercícios de fortalecimento teve mais benefício para a melhora da força/resistência e da coordenação/estabilização que outras intervenções aeróbicas isoladas ou combinadas em indivíduos com DLB crônica[7].

Ainda com relação a DLB crônica a resposta terapêutica aos programas de fisioterapia convencionais pode depender de alguns fatores individuais e psicossociais, como a presença de dor extraespinhal difusa ou de medo/evitação ao trabalho[8].

Modalidades físicas

São úteis na melhora dos sintomas por curto período. Não existem estudos controlados confirmando sua eficácia.

- Gelo: diminui o edema, a dor e o espasmo muscular nas lombalgias agudas.
- Calor: utilizado preferencialmente na fase crônica. Além de produzir analgesia, melhora a rigidez. O calor pode ser utilizado de forma superficial (infravermelho, compressas) ou profundo (ultrassom).
- Estimulação elétrica transcutânea: estimula as fibras alfa-A de baixo limiar, o que inibe os impulsos nociceptivos das pequenas fibras C e alfa-D.

Tratamento medicamentoso

- Analgésicos: a maioria dos pacientes se beneficia do uso de analgésicos comuns não narcóticos, como o paracetamol. O uso de analgésicos narcóticos, como a codeína, está reservado aos casos mais graves, particularmente na hérnia discal, e por curtos períodos.
- Anti-inflamatórios não hormonais (AINH): utilizados isoladamente ou em associação com os analgésicos. O uso deve ser monitorado quanto ao risco ou à presença de efeitos colaterais, sobretudo gastrointestinais e renais. A principal utilidade é a de permitir o reinício das atividades físicas normais que devem sempre ser estimuladas[1].
- Miorrelaxantes: utilizados quando existe espasmo muscular, em associação aos AINH.
- Antidepressivos: os antidepressivos tricíclicos têm sido utilizados em doses baixas (10 a 25 mg de amitriptilina) nos portadores de lombalgia com ou sem depressão associada. São particularmente úteis quando há distúrbio do sono, porém o início de ação é lento, devendo ser utilizados por períodos prolongados em portadores de lombalgia crônica.

Infiltrações locais

As injeções locais de anestésicos e corticosteroides têm sido indicadas em casos de dor localizada em pontos-gatilho musculares ou ligamentares. Não existem estudos controlados suficientes confirmando sua eficácia.

As injeções epidurais, utilizadas nos casos de radiculalgia dos membros inferiores, serão comentadas no momento apropriado.

Infiltrações de facetas sob fluoroscopia têm sido amplamente utilizadas. Os estudos existentes são conflitantes. Além disso, do ponto de vista clínico, não existe uma forma de identificar pacientes que se beneficiariam dessas infiltrações.

Escola de coluna

Particularmente úteis no controle dos sintomas e na prevenção de novas crises. Ajudam os pacientes a conhecer melhor o próprio problema e a relação da lombalgia com os hábitos da vida diária. Permitem ainda um melhor conhecimento de questões ergonômicas da coluna e de exercícios práticos para melhor convívio com a lombalgia.

Espondilolistese

Espondilolistese é o deslizamento parcial ou total de uma vértebra sobre a outra. Espondilólise é a fratura do

pars interarticularis. A espondilolistese pode ser classificada de uma maneira simplificada em[2]:

- Congênita.
- Adquirida.
- Traumática (fraturas agudas ou fraturas de estresse).
- Iatrogênica.
- Patológica.
- Degenerativa.

A forma congênita pode estar associada com processos articulares displásicos ou outras alterações anatômicas que se tornam instáveis, permitindo o deslizamento.

A forma adquirida pode estar relacionada com uma fratura do *pars interarticularis* (espondilólise), que ocorre principalmente em crianças a partir dos 5 a 7 anos de idade. Esta forma de espondilolistese tem forte fator hereditário. Por outro lado, esta fratura pode ocorrer após um trauma grave. Fraturas de estresse do *pars interarticularis* são frequentes nos atletas jovens.

A espondilolistese degenerativa resulta de uma instabilidade crônica de um segmento da coluna lombar. Esta forma é 6 vezes mais frequente nas mulheres e sua incidência aumenta após a 4ª década de vida.

A espondilolistese com ou sem espondilólise é uma observação radiológica comum em portadores de lombalgia com dor principalmente à extensão da coluna. Muitas vezes, porém, é observada em pacientes totalmente assintomáticos.

O tratamento conservador é geralmente suficiente para alívio da dor. Casos graves, com dor intratável ou manifestações neurológicas, podem ser submetidos à fusão vertebral.

Osteoartrite e discopatia

As alterações degenerativas de disco e facetas são extremamente comuns na população. São alterações que surgem com o envelhecimento e, ainda hoje, discute-se se devem ser consideradas patológicas ou fisiológicas. Entretanto, a presença de calcificações discais deve alertar o médico para uma patologia metabólica subjacente, particularmente a ocronose, a hemocromatose e a doença por depósito de pirofosfato de cálcio.

A maioria dos portadores de osteoartrite radiológica é assintomática. Os pacientes com sintomas se comportam como os portadores de osteoartrite de uma articulação periférica qualquer. A dor é mecânica, porém, pode ser observado certo grau de rigidez matinal. O tratamento é idêntico ao da osteoartrite de uma maneira geral. Agentes analgésicos e AINH são, em geral, suficientes para o alívio sintomático da dor. Casos específicos se beneficiam de infiltrações facetárias, porém não existe ainda um consenso na literatura quanto a sua utilidade. Assim como nas demais causas de lombalgias mecânicas, a reabilitação e os exercícios físicos são extremamente importantes no tratamento evolutivo destes pacientes.

Infecções da coluna

Diferentes agentes etiológicos relacionados com quadros clínicos diversos podem causar infecções na coluna lombar. A suspeita de infecção deve ser levantada sempre que houver dor persistente, presente no repouso e piorando aos movimentos, associada ou não à febre.

Os quadros bacterianos costumam ser agudos. O exame físico revela diminuição da mobilidade, espasmo muscular e dor à percussão local. Febre é observada em apenas 50% dos casos. O principal agente da osteomielite vertebral é o *Staphylococcus aureus*. A infecção da vértebra ocorre por disseminação hematogênica de outro foco, geralmente genitourinário, cutâneo ou respiratório. O disco intervertebral costuma ser atingido secundariamente à infecção vertebral. Nos idosos ou imunossuprimidos, germes Gram-negativos também costumam ser encontrados.

A radiografia pode revelar osteopenia localizada, porém as lesões radiológicas aparecem tardiamente. O diagnóstico precoce pode ser feito pelo mapeamento ósseo ou pela RM. A velocidade de hemossedimentação está consistentemente alterada[2]. O tratamento é sempre conservador no início. Consiste em repouso no leito e antibioticoterapia. A resposta terapêutica é monitorada pela melhora da dor, do espasmo muscular e pela diminuição da velocidade de hemossedimentação. A cirurgia está indicada apenas nos casos com comprometimento neurológico ou resistentes ao tratamento antibiótico.

A discite infecciosa, por sua vez, é uma infecção de bom prognóstico quando ocorre na infância. No adulto, porém, costuma ser iatrogênica e grave. Esta forma de complicação pode ocorrer após qualquer procedimento que aborde o disco intervertebral. Geralmente, provoca dor intensa sem fatores de melhora, que piora com qualquer tentativa de mobilização. O diagnóstico deve ser confirmado por RM e o tratamento antibiótico deve ser guiado pelo agente infeccioso isolado.

A tuberculose ainda é uma patologia frequente em países subdesenvolvidos. Ela afeta a coluna secundariamente a um foco primário, em geral pulmonar. O quadro clínico típico é de lombalgia associada a uma gibosidade, porém, pode ser insidioso, levando meses ou anos para o diagnóstico. As principais estruturas acometidas são a região peridiscal, a região central do corpo vertebral e a região anterior da vértebra, frequentemente associadas a abscesso em psoas. O disco só costuma ser acometido tardiamente na evolução do processo. As alterações vertebrais podem levar a deformidades e, quando ocorre colapso da vértebra, pode-se desenvolver paraplegia. O tratamento da fase ativa da doença é conservador, com quimioterapia antituberculosa. A má resposta terapêutica, a presença de abscessos ou a progressão de sintomas neurológicos indicam tratamento cirúrgico para debridamento. Na infância, recomenda-se a artrodese posterior para impedir a progressão da cifose[9].

A brucelose, rara em nosso meio, é observada principalmente em trabalhadores que manipulam carne e derivados.

Tumores da coluna

Os tumores da coluna são relativamente raros. Por este motivo, o diagnóstico de patologia tumoral requer sempre um alto grau de suspeita. A dor persistente e progressiva na intensidade deve alertar o clínico para a possibilidade de patologia tumoral.

A maioria dos pacientes com tumores da coluna tem dor lombar como sintoma inicial. Os tumores benignos da coluna geralmente produzem dor localizada, enquanto as neoplasias malignas produzem dor mais difusa, às vezes associada a manifestações sistêmicas. De uma maneira geral, os tumores benignos envolvem o arco posterior da vértebra, enquanto os tumores malignos envolvem inicialmente o corpo vertebral.

O tumor benigno mais comum na coluna lombar é o hemangioma. Trata-se de uma lesão geralmente assintomática encontrada em cerca de 10% da população[2].

O osteoma osteoide ocorre em adultos jovens. A dor piora tipicamente à noite e melhora com doses baixas de AINH. A escoliose de início recente associada a espasmo muscular em um paciente jovem é extremamente sugestiva de osteoma osteoide. A radiologia tem aspecto característico de *nidus* radioluscente rodeado de uma área bem definida de osso esclerótico. O tratamento é cirúrgico, com retirada do *nidus* e da área esclerótica ao redor. A retirada incompleta pode favorecer à recidiva. Raramente, o osteoma osteoide evolui para cura espontânea.

Outros tumores benignos a afetar a coluna são o osteoblastoma, o osteocordoma, o tumor de células gigantes, o cisto ósseo aneurismático e o granuloma eosinofílico.

As metástases são 25 vezes mais frequentes que os tumores primários na coluna. Neoplasias de mama, pulmão, próstata, rim, tireoide, bexiga e cólon são os principais responsáveis. A radiografia pode revelar lesões osteolíticas (tumores de rim e tireoide), osteoblásticas (tumores de cólon) ou mistas (tumores de mama, pulmão, próstata e bexiga).

O mieloma múltiplo e sua forma localizada – o plasmocitoma – são os tumores malignos mais frequentes na coluna. Ocorre preferencialmente nos pacientes com mais de 50 anos de idade. A lombalgia é o sintoma inicial em 35% dos casos, porém, sintomas sistêmicos diversos, como púrpura, artralgias e hipercalcemia, também são frequentes. A radiografia demonstra áreas de osteólise sem esclerose reativa, poupando os elementos posteriores. O plasmocitoma isolado, por sua vez, pode ter inúmeros aspectos radiológicos diferentes. Ao contrário da maioria das lesões de origem tumoral, a cintilografia é negativa nos casos de mieloma múltiplo. O tratamento é quimioterápico. A cirurgia está reservada para casos de compressão nervosa.

Além do mieloma múltiplo, condrossarcoma, cordoma e linfoma são outros tumores malignos a, raramente, envolver a coluna.

Finalmente, existem ainda os tumores intradurais, que podem levar a quadros neurológicos variados como neurofibroma, meningioma, ependimoma e astrocitoma.

Doenças inflamatórias

Com frequência, as espondiloartropatias levam a quadros de lombalgia tipicamente inflamatória. Os pacientes relatam rigidez matinal importante com mais de 1 hora de duração. Às vezes, dor noturna também está presente. Neste grupo de doenças, está a espondilite anquilosante, a síndrome de Reiter, a artrite psoriásica e a artropatia enteropática (relacionada à doença de Crohn e retocolite ulcerativa).

Portadores de espondiloartropatias tipicamente apresentam elevação da velocidade de hemossedimentação associada à sacroileíte precoce. O quadro descrito associado às alterações sistêmicas e de articulações periféricas, típicas dessas doenças, auxiliam no seu diagnóstico e no tratamento precoce.

O diagnóstico de polimialgia reumática também deve ser lembrado nos pacientes idosos com aumento do VHS e lombalgia. Trata-se de pacientes com quadros poliálgicos afetando principalmente as cinturas pélvicas e escapulares. O aumento do VHS e a resposta a doses baixas de prednisona auxiliam o diagnóstico.

Fraturas patológicas das vértebras

Várias doenças podem levar à desmineralização óssea vertebral. Como consequência, ocorrem fraturas espontâneas ou após trauma mínimo. A osteoporose primária é a principal causa, particularmente em mulheres na pós-menopausa. Outras doenças metabólicas, como a osteomálacia, o hiperparatireoidismo, a doença de Paget, a sarcoidose e inúmeras doenças hematológicas, podem ser responsáveis por quadros de fratura vertebral patológica.

As fraturas vertebrais por osteoporose primária, apesar de muito frequentes, são, na maioria, assintomáticas e diagnosticadas fortuitamente em exame radiológico de rotina. O estudo brasileiro de prevalência de fraturas vertebrais em idosos brasileiros da comunidade, por exemplo, encontrou prevalência de fraturas vertebrais radiográficas por osteoporose de 27,5% (IC95% 23,8 - 31,1), mas menos de 1% tinha conhecimento da fratura previamente ao exame radiológico[10].

Quando sintomáticas, os pacientes com fratura vertebral podem apresentar, classicamente, dor súbita e intensa, localizada no segmento afetado. A dor melhora com repouso e piora mesmo aos pequenos movimentos. Em geral, o quadro evolui com melhora progressiva após 2 a 3 meses.

Ao exame físico, observa-se diminuição da estatura e aumento da cifose vertebral. Nos quadros agudos sintomáticos, pode-se encontrar dor à palpação local com

espasmo muscular reativo. Uma vez detectada uma fratura vertebral, a investigação laboratorial é necessária, devendo incluir avaliação do metabolismo ósseo com dosagem sérica de cálcio, fósforo, 25-hidroxivitamina D, paratormônio e fosfatase alcalina (muito aumentada na doença de Paget).

Geralmente, a radiografia de coluna é suficiente para o diagnóstico, podendo revelar também as alterações típicas da doença de Paget. Outros exames de imagem, como TC ou RM, raramente são necessários. Estes são importantes na avaliação dos casos sintomáticos, quando há dúvida entre uma fratura aguda ou fratura prevalente antiga, ou ainda na suspeita de neoplasias.

O tratamento inclui analgesia, repouso e tratamento específico da doença de base.

Dor visceral referida

Diversas patologias viscerais podem causar dor referida na região lombossacral. A lombalgia raramente é o único sintoma destas patologias, porém, dor com ritmo próprio que não melhora com o repouso deve levar à suspeita de dor referida.

Fibromialgia

A fibromialgia é um quadro poliálgico, articular e muscular acompanhado de sono não reparador, cefaleia e fadiga persistentes. A lombalgia é uma queixa comum entre os pacientes fibromiálgicos.

O diagnóstico é clínico, apoiado nos dados da história e a presença de dor em uma série de pontos preestabelecidos para o seu diagnóstico. A investigação laboratorial é normal e o tratamento inclui antidepressivos tricíclicos e exercícios.

Hérnia discal

O disco intervertebral é constituído por uma substância central gelatinosa – o núcleo pulposo – e uma estrutura lamelar periférica – o ânulo fibroso. A degeneração discal, processo universal em humanos, começa na 2ª década de vida. Ainda não está definido se este processo deve ser chamado de fisiológico ou patológico. Como já relatado, existe grande dificuldade em se definir, do ponto de vista clínico, uma dor lombar que seja puramente de origem discal. A própria hérnia discal, consequência dessa degeneração discal, pode se comportar clinicamente de forma assintomática ou levar a consequências neurológicas graves.

Quadro 5. Dor lombar de origem visceral
Aneurisma aórtico
Endometriose
Gravidez tubária
Calculose renal
Prostatite
Pancreatite
Úlcera péptica
Câncer de cólon

A hérnia discal é definida como o deslocamento do núcleo pulposo além dos limites do anel fibroso. O núcleo herniado pode permanecer sob o ligamento comum posterior, migrar em direção cefálica ou caudal, ou ainda romper o ligamento, quando é chamada hérnia extraligamentar. Finalmente, a hérnia é dita exclusa quando ocorre uma solução de continuidade do núcleo.

Mais de 90% das hérnias lombares ocorrem no 4º e no 5º espaço intervertebral lombar. Em cada espaço discal, dois níveis de raízes podem ser comprometidos. Por exemplo, hérnias posterolaterais no espaço L4-L5 comprimem a raiz L5. Uma hérnia de localização extremolateral no mesmo espaço irá comprimir a raiz L4. Raramente uma hérnia central volumosa pode comprimir vários nervos da cauda equina ou produzir uma sintomatologia bilateral em báscula.

Etiopatogenia

O sofrimento da raiz nervosa não é apenas uma consequência da compressão pelo material nuclear. Sabe-se que o edema e a congestão da raiz também têm um papel preponderante no desenvolvimento dos sintomas[11]. Na verdade, a etiopatogenia da dor ciática é complexa. A existência de um conflito disco-radicular é um fator necessário, porém, não suficiente para o desenvolvimento da dor. A hérnia discal pode ser confirmada na RM ou TC em até 30% de assintomáticos. Da mesma forma, após a cura medicamentosa da dor ciática, a imagem de hérnia em conflito com a raiz permanece inalterada na maioria dos casos. O papel da inflamação local como fator algogênico tem ficado cada vez mais claro[12].

Quadro clínico

A maioria dos pacientes com quadros de hérnia discal relata vários episódios de lombalgia aguda que se iniciaram ao redor da 2ª década de vida. Estes ataques são normalmente precipitados por levantamento de peso ou outra atividade física importante. A radiculalgia costuma aparecer cerca de 10 anos após os primeiros episódios de lombalgia. Portanto, a incidência de hérnias discais se dá principalmente na 3ª ou 4ª década de vida.

Com frequência, os pacientes se queixam de dor intensa e aguda que piora em ortostase, longos períodos em posição sentada, aos movimentos e à tosse. A dor melhora parcialmente com o repouso. A topografia da dor permite situar a localização do conflito disco-radicular (Quadro 1).

Ao exame físico, observa-se uma atitude antálgica, com contratura paravertebral importante do lado da hérnia e mesmo diminuição da lordose lombar fisiológica. Os movimentos da coluna estão limitados. O sinal de Lasègue é positivo. O exame neurológico pode ser normal ou demonstrar alterações menores, principalmente sensitivas. Às vezes, um déficit no reflexo calcâneo ou uma

paresia motora relacionada às raízes L5 ou S1 são observadas. O inquérito deve sempre procurar a presença de distúrbios esfinctéricos no sentido de investigar a presença da síndrome da cauda equina, que representa uma emergência cirúrgica.

Diagnóstico

Quadros de lombociatalgia com topografia radicular típica afetando um membro, sem sinais de doença sistêmica subjacente, devem ser tratados sem qualquer investigação adicional. Nos pacientes idosos, a hérnia discal é mais rara. Estes pacientes merecem um cuidado maior para afastar patologia inflamatória ou tumoral. Neste sentido, a pesquisa da velocidade de hemossedimentação e a radiografia da coluna lombar são suficientes.

Do ponto de vista clínico, é preciso lembrar que uma radiculalgia do membro inferior pode ser causada por inúmeras patologias além da hérnia discal (Quadro 6). O reconhecimento dessas outras patologias é essencial para uma correta programação terapêutica.

Qualquer causa de conflito entre conteúdo e continente pode causar uma radiculalgia. Entre as causas frequentes, está a estenose do canal lombar, que será discutida a seguir. Outras causas mais raras também devem ser lembradas, como as malformações do saco dural, a espondilolistese por lise ístmica e certos tipos de tumores. Além dessas causas, patologias infecciosas e inflamatórias envolvendo a raiz nervosa também podem ser a origem da dor[13].

Outro aspecto clínico importante é o diagnóstico diferencial com patologias que simulam uma radiculalgia (Quadro 7).

As principais causas capazes de se confundir com uma radiculalgia são as pseudocruralgias da patologia coxofemoral e das sacroileítes. Além dessas, certos casos de dor com aspecto radicular são, na verdade, causados por processo expansivo ou trauma afetando o tronco nervoso ou o nervo periférico. Finalmente, certas doenças viscerais com dor irradiada para os membros inferiores, bem como algumas doenças neurológicas, podem simular um quadro de radiculalgia.

Quadro 6. Etiologia das radiculalgias do membro inferior

Conflito disco-radicular
  Hérnia discal
  Estenose do canal

Lesões vertebrais
  Tumores benignos ou malignos
  Espondilodiscite
  Fraturas
Espondilolistese

Lesões intrarraaquidianas
Tumores
Abcesso epidural
Aracnoidite
Hematoma
Meningorradiculites
  Herpes-zoster
  Radiculite herpética
  Doença de Lyme
  HIV

Malformações do saco dural

Quadro 7. Patologias que simulam radiculalgia do membro inferior

Alterações osteoarticulares
  Quadril: artrose, osteonecrose, artrite, periartrite
  Sacroileítes
  Gonartrose
  Fraturas de fatiga da bacia
  Tumores
  Osteítes

Doenças vasculares
  Insuficiência arterial periférica
  Flebite
  Aneurisma de aorta

Doenças neurológicas
  Neuropatia periférica
  Lesões tronculares
  Dor talâmica
  Dor de origem cordonal posterior

Doenças viscerais
  Doenças geniturinárias
  Hérnia inguinal
  Tumores do retroperitôneo

Tumores pélvicos

Tratamento

A duração do repouso é variável, porém a tendência atual é a de reiniciar precocemente as atividades. Uma cinta abdominal auxilia nos movimentos, mas deve ser limitada às primeiras semanas. O tratamento medicamentoso inclui analgésicos, AINH e miorrelaxantes. A maioria das hérnias evolui bem com o tratamento conservador.

Caso não haja melhora da dor após 4 a 6 semanas, uma investigação radiológica para documentar a alteração anatômica associada aos sintomas é indicada. Dependendo de cada caso, RM, TC ou mielografia podem ser utilizados (Quadro 2). Uma vez confirmada a causa da compressão (Quadro 6), a injeção de corticosteroides por via epidural é indicada[14].

Trata-se de um procedimento ambulatorial que tem sido realizado com sucesso em milhares de pacientes; apesar disto, ainda não existem trabalhos controlados suficientes, de boa qualidade metodológica, confirmando a utilidade desta prática.

Além do exposto, a reabilitação fisioterápica é essencial na correção de hábitos e posturas, bem como no fortalecimento de musculatura e alongamento. Pacientes que não melhoram após 6 a 8 semanas devem ser encorajados a reiniciar atividades físicas, tomando o cuidado de limitar as atividades que aumentem a pressão intradiscal, como o levantamento de peso ou a posição sentada prolongada[1].

Quando o tratamento conservador falha e o paciente deseja uma solução cirúrgica, é necessário, inicialmente,

reavaliar o quadro clínico para a persistência de sinais radiculares. A investigação deve ser ampliada com estudos eletrofisiológicos ou, às vezes, mielografia, no sentido de se obter precisão anatômica no planejamento cirúrgico. É extremamente importante ressaltar que o sucesso cirúrgico depende da boa indicação. A cirurgia deve sempre ser indicada para o tratamento da dor no membro inferior, e não da lombalgia. A nucleólise pela quimiopapaína, nos países em que está disponível, representa uma alternativa ao tratamento cirúrgico tradicional. Mais recentemente, a nucleólise por microcirurgia percutânea tem demonstrado utilidade em casos específicos.

Cruralgia

O nervo crural é constituído pela união, na altura do músculo psoas, da 3ª e 4ª raízes lombares. Qualquer compressão deste nervo em nível radicular ou troncular leva ao quadro clínico típico, que se caracteriza por uma dor na face anterior da coxa. A dor pode ser reproduzida pela extensão da coxa sobre a bacia (sinal do crural). Nos casos de sofrimento da raiz L4, a dor irradia-se pela crista tibial e o reflexo patelar pode estar diminuído. Casos mais graves podem desenvolver uma amiotrofia do quadríceps.

O exame físico e o interrogatório permitem diagnosticar as diversas causas de dor inguinocrural. Conforme foi ressaltado, inúmeras patologias extraespinais podem se manifestar como uma pseudocruralgia. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cruralgia, é necessário, ainda, determinar se a lesão é radicular ou troncular. A principal causa de cruralgia é a hérnia discal L3-L4 e, menos frequentemente, L2-L3. Contudo, as causas tronculares, particularmente a compressão por tumores anexiais, não são tão raras como nos casos de ciatalgia. Sendo assim, toda mulher com diagnóstico de cruralgia deve passar por um exame ginecológico.

- Meralgia parestésica (ou neuralgia femorocutânea): a neuralgia do nervo femorocutâneo está ligada ao sofrimento em algum ponto do seu trajeto, radicular ou troncular. O nervo é exclusivamente sensitivo. Seu comprometimento leva a um quadro clínico característico de dor e parestesia na topografia do nervo.
- Neuralgia do obturador: produz um quadro sensitivo-motor. O quadro sensitivo situa-se na face interna da coxa e o quadro motor caracteriza-se por alterações nos músculos abdutores da coxa.
- Neuralgia genitocrural: muito rara, puramente sensitiva. Quando de origem radicular, está relacionada com o disco L1-L2.

Estenose do canal lombar

A estenose do canal lombar (ECL) pode ser definida como qualquer tipo de estreitamento do canal medular que resulta em compressão das raízes nervosas lombossacrais ou cauda equina[15]. Esta entidade clínica, descrita desde o início do século XIX, ficou bem conhecida após as publicações de Verbiest, em 1954[16].

A ECL é uma situação clínica muito comum. Com o avanço da idade média da população e a introdução das modernas técnicas radiológicas, sua incidência cresceu progressivamente, a ponto de se tornar a principal causa de cirurgia lombar de pacientes com mais de 65 anos de idade[17].

A ECL pode ser classificada em congênita ou degenerativa. A forma degenerativa afeta pacientes acima dos 50 anos de idade e sua incidência aumenta de forma progressiva com o avançar da degeneração que acomete os elementos ósseos e tecidos moles da coluna lombar. Do ponto de vista anatômico, pode ainda ser classificada como estenose central, do recesso lateral ou do forame intervertebral (Quadro 8).

Etiopatogenia

Normalmente, diversos elementos degenerativos contribuem para diminuir o diâmetro do canal. A hipertrofia do ligamento amarelo, as protrusões e as hérnias discais, as hipertrofias ósseas e das articulações facetárias e a espondilolistese contribuem, em graus variados, para a progressiva diminuição da luz do canal, que pode se tornar clinicamente sintomática, sobretudo nos pacientes com canal constitucionalmente mais estreito[18]. Apesar disso, a compressão direta pelo processo degenerativo não é suficiente para explicar o desenvolvimento dos sintomas. Na atuali-

Quadro 8. Etiologia da estenose do canal lombar
Congênita
Idiopática
Acondroplasia
Mucopolissacaridose
Fatores intrauterinos
Adquirida Degenerativa Espondilólise ístmica Espondilolistese Escoliose Cistos sinoviais
Pós-operatória
Traumática
Doenças metabólicas e endócrinas Doença de Cushing Fluorose Osteoporose Acromegalia Gota Doença de depósito de pirofosfato de cálcio Osteodistrofia renal Hipoparatireoidismo Raquitismo hipofosfatêmico vitamina D-resistente
Outras Doença de Paget Artrite reumatoide Espondilite anquilosante Doença de Forestier Discites infecciosas

dade, acredita-se que fatores vasculares que prejudicam a nutrição dos componentes nervosos tenham um importante papel etiopatogênico nos sintomas da ECL[19,20].

Quadro clínico

A maioria dos pacientes tem mais de 50 anos de idade ao diagnóstico. Os principais sintomas da ECL são a dor lombar, a radiculalgia e a claudicação neurogênica.

A claudicação neurogênica é o aspecto clínico mais característico da ECL[21,22]. Pode ser definida como dor ou desconforto nos membros inferiores, que é exacerbada pela extensão da coluna lombar durante a ortostase prolongada ou a marcha, e que melhora com a flexão da coluna. Tipicamente, a distância que o paciente consegue andar até o surgimento dos sintomas é reproduzível. Outras vezes, os pacientes andam em flexão para aliviar os sintomas. Muito embora seja típica da ECL, a claudicação nem sempre está presente[23,24].

A dor nos membros é mais frequente que a claudicação. Pode ser uni ou bilateral, mal localizada ou com padrão radicular típico. Muitas vezes, o trajeto é variável, uma vez que o processo degenerativo pode afetar diferentes elementos nervosos da coluna. Em nossa série de 62 pacientes, observou-se dor nos membros em 92% dos pacientes, enquanto a claudicação foi observada em apenas 75% dos casos[25].

Em geral, estes sintomas são precedidos por uma longa história de lombalgia crônica, muito embora, às vezes, a ECL possa ser totalmente assintomática, constituindo apenas um achado radiológico em pacientes idosos.

Pacientes suspeitos de ECL devem sempre ser examinados em ortostase e após a marcha. O único achado pode ser dor à extensão da coluna lombar, porém graus variados de rigidez também são observados. Mais raramente, observam-se alterações neurológicas leves das raízes envolvidas, porém o teste de Lasègue costuma ser normal.

Diagnóstico diferencial

A claudicação neurogênica deve ser diferenciada da claudicação vascular. Além disso, ambas as patologias podem coexistir[25]. As hérnias discais afetam uma população mais jovem e apresentam quadro clínico mais agudo e localizado, e o sinal de Lasègue tende a ser positivo, diferenciando-as da ECL.

Outras patologias a serem consideradas no diagnóstico diferencial são neuropatias periféricas, neoplasias, doenças desmielinizantes e alterações degenerativas do quadril ou do joelho.

Achados radiológicos e laboratoriais

A radiografia não proporciona evidência direta da ECL, mas fornece informações iniciais que ajudam a excluir outras patologias[24]. Pode ainda permitir a obtenção de informações sobre os processos degenerativos presentes e pode demonstrar a existência de instabilidade quando realizadas radiografias em flexão e extensão.

A mielografia é o estudo dinâmico de toda a coluna, demonstrando a estenose em posições de máxima compressão ou quando associada à instabilidade da coluna[26]. Nas estenoses centrais, a mielografia revela uma deformidade em "relógio de areia", enquanto nas estenoses laterais, falhas de enchimento podem ser observadas[27]. Por outro lado, ela não permite a visualização do forame distal, além de ser um exame extremamente agressivo, o que tem limitado seu uso para casos selecionados, sobretudo quando a RM não foi diagnóstica ou em casos de escoliose grave.

A TC permite a medida das dimensões do canal, porém, na ECL degenerativa, os tecidos moles, e não os elementos ósseos, são frequentemente responsáveis pela compressão radicular. Mesmo assim, a TC tem papel importante no diagnóstico da ECL. No entanto, é importante ressaltar que os achados tomográficos não são específicos[24,28].

A associação da mielografia com a TC é a modalidade radiográfica mais sensível e precisa no diagnóstico da ECL[29]. Entretanto, assim como a mielografia, é desnecessária para a maioria dos pacientes.

De forma similar ao que foi discutido no tópico referente às hérnias discais, a RM têm se tornado o exame de escolha para o diagnóstico da ECL e, assim como a TC, ela é mais sensível do que específica.

Os estudos eletrofisiológicos demonstram radiculopatia com mais frequência do que clinicamente suspeitado nos pacientes com ECL. Até 80% dos pacientes com ECL comprovada têm alterações eletrofisiológicas[27]. Trata-se de exame particularmente útil em casos leves de estenose lateral que não foi diagnosticada pelos exames de rotina, ou quando há dúvida da organicidade dos sintomas.

A pesquisa do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser normal ou revelar elevação das proteínas que não guarda correlação com o grau de estenose[30].

Diagnóstico

Não existe um critério diagnóstico estabelecido para a síndrome de ECL. A relação entre os achados radiológicos e clínicos ainda não está bem estabelecida[31]. Cerca de 60% de uma população idosa assintomática tem RM alterada[32]. Da mesma forma, também foram descritos casos com quadro de compressão e sem evidência radiológica de estenose[24].

Na verdade, a ECL é uma síndrome clínico-anatômica cujo diagnóstico deve se basear na associação de dados da história clínica, do exame físico e dos exames radiológicos.

Tratamento

O tratamento da ECL tem sido eminentemente cirúrgico, em virtude da crença no mau prognóstico dos pacientes não operados. Entretanto, os resultados a longo prazo do tratamento cirúrgico não têm sido encorajadores, apesar de bons resultados imediatos[33]. Além disso, vale ressaltar que, embora a cirurgia consiga aliviar de forma eficiente os sintomas de compressão nervosa, ela não interfere nas alterações degenerativas e biomecânicas subjacentes[23,34]. Recentemente, foi estabelecido que a

ECL não operada tem bom prognóstico, sem deterioração importante com o decorrer dos anos[22].

Por esse motivo, o tratamento conservador tem se tornado uma alternativa importante ao tratamento cirúrgico[35-39].

Medidas gerais

O principal objetivo do tratamento é o alívio da dor e a manutenção das atividades físicas. O repouso está indicado apenas nos episódios de exacerbação da dor. Em seguida, exercícios com redução da lordose lombar são geralmente indicados[23,39]. Programas de longa duração incluem exercícios aeróbicos e de fortalecimento da musculatura abdominal[25], de especial interesse na população idosa.

Tratamento medicamentoso

Analgésicos comuns, AINH, miorrelaxantes e antidepressivos são utilizados, assim como foi descrito anteriormente em outras patologias da coluna.

Alguns autores também recomendam o uso da calcitonina, embora ainda não haja uma confirmação de sua utilidade[23,40].

Tratamento cirúrgico

A descrição das técnicas e opções cirúrgicas no tratamento da ECL não está dentro do enfoque deste texto. Em resumo, o tratamento cirúrgico está indicado quando há complicações neurológicas importantes, dor intolerável resistente ao tratamento conservador e progressão na limitação à marcha ou déficit neurológico[38,41,42].

Infiltrações locais

O uso de corticosteroides por via epidural se baseia em estudos que demonstram que a inflamação tem papel importante na patogênese da ciática[9,10]. Apesar do seu uso muito difundido, a literatura médica ainda é contraditória quanto a sua utilidade. Nossa própria experiência é favorável ao tratamento local como forma adjuvante ao tratamento clínico, sobretudo em pacientes idosos com contraindicações cirúrgicas[25].

Considerações finais

A lombalgia é um dos sintomas mais frequentes do ser humano. A maioria dos casos tem boa evolução sem a necessidade de investigações sofisticadas ou tratamentos específicos.

Várias patologias podem causar dor lombar. Seu diagnóstico correto e precoce representa um desafio, já que, na maioria das vezes, seus sintomas são inespecíficos. Além disso, é preciso ressaltar a falta de correlação entre sintomas e achados de imagem da coluna degenerativa como um fator importante de confusão.

Muitos pacientes cursam com dor crônica e incapacitante, muitas vezes de difícil manejo.

A importância relativa de aspectos anatômicos, biomecânicos e sociopsicológicos deve sempre ser levada em consideração.

Referências bibliográficas

1. Borenstein DG. The spine – low back pain. In: Klippel JH, Dieppe PA. 2.ed. CD-ROM Rheumatology, 1997.
2. Frymoyer JW. Magnitude of the problem. In: Wiesel S et al. The International Society for the study of the lumbar spine. 2.ed. The Lumbar Spine, 1996.
3. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. Arthritis Rheum. 2012;64(6):2028-37.
4. Hartvigsen J, Natvig B, Ferreira M. Is it all about a pain in the back? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013;27(5):613-23.
5. Boden SD, Davies DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects: a prospective investigation. J Bone Joint Surg. 1990;78-A:403-8.
6. Spitzer WO, Leblanc FE, Dupíer M. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders: a monograph for clinicians. Report of the Quebec Task Force on Spinal Disorders. Spine. 1987;12:S16-S21.
7. Searle A, Spink M, Ho A, Chuter V. Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Rehabil. 2015 Feb 13.
8. Bonetti CL. Infecções da coluna vertebral. In: Barros Filho TEP, Basile Junior R. Coluna vertebral, atualização e reciclagem. São Paulo: Departamento de Ortopedia e Traumatologia da USP, 1994.
9. Feitosa ASA. Identificação de fatores prognósticos em pacientes com lombalgia mecânica comum crônica submetidos ao tratamento fisioterápico convencional. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2012.
10. Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, Caparbo VF, Menezes PR, Scazufca M et al. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fracture in Brazilian community-dwelling elderly. Osteoporos Int. 2011;22(2):711-9.
11. Cortet B, Bourgeois P. Causes et mécanismes des souffrances sciatiques. Rev Prat (Paris). 1992;42(5):539-43.
12. Garfin SR, Rydevik B, Lind B, Massie J. Spinal nerve root compression. Spine. 1995;20:1810-20.
13. Revel M, Amor B. Les Sciatiques en dehors de la hernie discale. Rev Prat (Paris). 1992;42(5):549-53.13.
14. Katz N. Role of invasive procedures in chronic pain management. Semin Neurol. 1994;14:225-36.
15. Arnoldi CC, Brodsky AE, Cauchoix J, Crock HV, Dommisse GF, Edgar MA et al. Lumbar spinal stenosis and nerve root entrapment syndromes. Definition and classification. Clin Orthop Rel Res. 1976;115:4-5.
16. Verbiest H. A radicular syndrome from developmental narrowing of the lumbar vertebral canal. The J Bone Joint Surg [Br]. 1954;36-B:230-7.
17. Ciol MA, Deyo RA, Howell E, Kreif S. An assessment of surgery for spinal stenosis: Time trends, geographic variations, complications, and reoperations. J Am Geriatr Soc. 1996;44:285-90.
18. Bridwell KH. Lumbar spine stenosis. Diagnosis, management, and treatment. Clin Geriatr Med. 1994;10:677-701.
19. Porter R. Central spinal stenosis. Classification and pathogenesis. Acta Orthop Scand. 1993;Suppl 251:64-6.
20. Bartolozzi P, Salvi M, Miasasi M. The diagnosis of lumbar stenosis. Chir Organi Mov. 1992;77:15-8.
21. Lassale B, Garcon P. Etude clinique de la sténose lombaire. Série pluricentrique de 920 patients opérés. Rev Chir Orthop. 1990;76[Suppl 1]:40-5.
22. Johnsson KE, Rosen I, Udén A. The natural course of lumbar spine stenosis. Clin Orthop Rel Res. 1992;279:82-6.
23. Onel D, Sari H, Dönmez Ç. Lumbar spinal stenosis: Clinical/radiologic therapeutic evaluation in 145 patients. Spine. 1993;18:21-298.
24. Katz JN, Dalgas M, Stucki G, Lipson S. Diagnosis of lumbar spine stenosis. Rheum Dis Clin North Am. 1995;20:471-83.
25. Radu AS, Menkès CJ. Update on lumbar spinal stenosis. Retrospective study of 62 patients and review of the literature. Rev Rheum [Engle Ed]. 1998;65(5):337-45.
26. Deburge A, Morvan G. Les examens complémentaires. L'imagerie dans les sténoses du canal lombaire. Rev Chir Orthop. 1990;76[Suppl 1]:45-9.
27. Cirillo F, Weistein PR. Lumbar spine stenosis. West J Med. 1993;158:171-7.
28. McCall W. Radiology of spinal stenosis. Acta Orthop Scand. 1993;251:59-60.
29. Bischoff RJ, Rodriguez RP, Gupta K, Righi A, Dalton JE, Whitecloud TS. A comparison of computed tomography-myelography, magnetic ressonance imaging, and myelography in the diagnosis of herniated nucleus pulposus and spinal stenosis. J Spinal Disord. 1993;6:289-95.
30. Deshayes P, Louvel JP. Le canal lombaire étroit. Rev Prat (Paris). 1992;42:569-71.
31. Amundsen T, Weber H, Lilleas F, Nordal H, Abdelnoor M, Magnaes B. Lumbar spinal stenosis. Clinical and radiological features. Spine. 1995;20:1178-86.
32. Deen HG, Zimmerman RS, Lyons MK, Wharen RE, Reimer R. Analysis of early failure after lumbar decompresive laminectomy for spinal stenosis. Mayo Clin Proc. 1995;70:33-6.
33. Katz JN, Lipson SJ, Larson MG, McInnes J, Fossel A, Liang MH. The outcome of decompressive laminectomy for degenerative lumbar stenosis. J Bone Joint Surg. 1991;73-A:809-16.
34. Herno A. Surgical results of lumbar spinal stenosis. Ann Chir Gynaecol. 1995;210[Suppl]:13-52.

35. Caputy AJ, Luessenhop AJ. Long-term evaluation of decompressive surgery for degenerative lumbar stenosis. J Neurosurg. 1992;77:669-76.
36. Turner JA, Ersek M, Herron L, Deyo R. Surgery for the lumbar spinal stenosis. Attempted Meta-Analysis of the literature. Spine. 1992;17:1-8.
37. Jönsson B, Strömvquist B. Decompression for lateral lumbar spinal stenosis. Spine. 1994;19:2381-6.
38. Herron LD, Mangelsdorf C. Lumbar spinal stenosis: results of surgical treatment. J Spinal Disord. 1991;4:26-33.
39. DuPriest CM. Nonoperative management of lumbar spinal stenosis. J Manipulative Physiol Ther. 1993;16: 411-4.
40. Eskola A, Pohjolainen T, Alaranta H, Soini J, Tallroth K, Slätis P. Calcitonin treatment in lumbar spinal stenosis: A randomized placebo-controlled, double blind, cross-over study with one-year follow-up. Calcif Tissue Int. 1992;50:400-3.
41. Nixon JE. Surgical aspects of central spinal stenosis: Indications and principles. Acta Orthop Scand. 1993;251:71-3.
42. Katz JN, Lipson SJ, Brick GW, Grobler LJ, Weinstein JN, Fossel AH et al. Clinical correlates of patients satisfaction after laminectomy for degenerative lumbar spine stenosis. Spine. 1995;20:1155-60.
43. Borenstein D. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation and treatment of low back pain. Curr Opin Rheumatol. 1995;7(2):141-6.

7 Cervicalgias

Ari Stiel Radu Halpern
Jaqueline Barros Lopes

SUMÁRIO

Introdução

A cervicalgia é uma das queixas mais frequentes no dia a dia da prática clínica. Ela tem sido observada em cerca de 25% dos indivíduos na faixa etária de 25 a 29 anos e em até 50% da população com mais de 45 anos de idade[1]. Estudos epidemiológicos revelaram prevalência, no decorrer de toda a vida, superior a 70%[2].

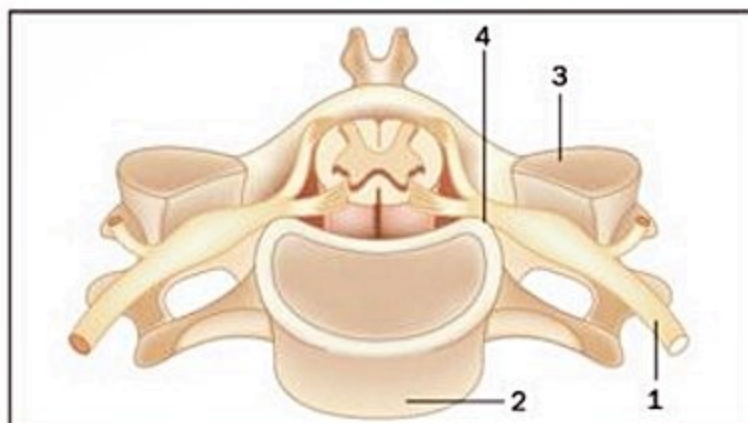
A cervicalgia e a cervicobraquialgia são sintomas que traduzem, na maioria das vezes, um processo degenerativo ou um distúrbio funcional das estruturas ligamentares, musculares, discais e osteocartilaginosas da região cervical. Habitualmente destituída de qualquer complicação neurológica grave ou mesmo de evolução inquietante, essas cervicalgias comuns respondem de modo favorável a um tratamento simples adaptado à importância da alteração funcional e suas consequências psicológicas. Às vezes, porém, a cervicalgia ou a cervicobraquialgia constituem o sintoma revelador de uma doença local, regional ou sistêmica grave. Infelizmente, é frequente que a causa da cervicalgia seja atribuída de forma errônea à osteoartrite observada no exame radiológico (achado quase constante acima dos 40 anos de idade), retardando, assim, o diagnóstico precoce da patologia subjacente.

Anatomia

Algumas características estruturais fazem da coluna cervical o segmento mais móvel de toda coluna vertebral. A seguir, estão descritos sucintamente os principais aspectos estruturais da coluna cervical[3-5].

Das 7 vértebras cervicais, a primeira (atlas) e a segunda (áxis) são modificadas, permitindo os movimentos de rotação e inclinação da cabeça. A articulação atlantoaxial, uma junta sinovial entre a face anterior do processo odontoide do áxis e a face posterior do arco anterior do atlas, garante grande parte do movimento de rotação da cabeça, já que o processo odontoide constitui um pivô para a rotação do atlas. As patologias provenientes de alterações dessas estruturas são causas apenas ocasionais de cervicalgia, exceto nos portadores de artrite reumatoide[6,7].

Abaixo do áxis, as demais vértebras cervicais formam um arco com convexidade anterior. Essas vértebras articulam-se por meio dos discos intervertebrais e também pelas articulações zigoapofisárias (ou facetárias) e uncovertebrais (juntas neurocentrais, ou de Luschka) (Figura 1). Cada disco intervertebral é constituído por uma porção periférica fibrocartilaginosa, que circunda um núcleo pulposo.

As articulações zigoapofisárias são juntas diartrodiais e permitem poucos graus de rotação e lateralização. Já as articulações uncovertebrais, assim denominadas pela pre-

■ **Figura 1.** Esquema ilustrativo de uma vértebra cervical (2) mostrando a distribuição anatômica das articulações zigoapofisárias (3), uncovertebrais (4) e das raízes nervosas (1), que emergem a partir dos forames de conjugação.

sença dos processos unciformes (localizados bilateralmente nas superfícies superiores e posteriores dos corpos vertebrais) (Figura 1), eram antes tidas como diartrodiais, contudo, não foi confirmada a presença de membrana sinovial nelas.

Tanto as juntas zigoapofisárias como as uncovertebrais circundam os forames intervertebrais, que contêm as raízes nervosas posteriores (sensitivas) e anteriores (motoras), além das artérias e veias radiculares (Figura 1). Dessa forma, não apenas as protrusões discais, mas também o acometimento das articulações zigoapofisárias e uncovertebrais por processos degenerativos com formação de osteófitos, podem levar à compressão das raízes nervosas cervicais. Entretanto, o processo unciforme, localizado próximo ao forame intervertebral, atua como uma barreira protetora contra a compressão da raiz nervosa. Assim, embora as alterações degenerativas das juntas uncovertebrais sejam comuns, a sintomatologia relacionada ao acometimento é relativamente rara.

Nesse sentido, deve também ser considerado que as raízes nervosas anteriores (motoras), pela maior proximidade com os processos unciformes, são menos suscetíveis à compressão do que as posteriores (sensitivas), as quais são adjacentes às articulações zigoapofisárias e, portanto, mais vulneráveis à presença de osteófitos nestas articulações (Figura 1).

Salienta-se também que, em contraste com a coluna lombar, as raízes nervosas cervicais emergem da coluna no nível do corpo vertebral, e não do disco intervertebral. Assim, as protrusões discais são causas raras de compressão radicular cervical.

Um complexo de ligamentos – longitudinal anterior, longitudinal posterior, amarelo e interespinhosos –, inserindo-se nas vértebras e discos intervertebrais, contribuem também para a estabilidade e a mobilidade da coluna cervical.

Etiopatogenia

É extremamente difícil, na prática clínica, estabelecer com exatidão qual a estrutura anatômica responsável pela cervicalgia crônica comum. Na teoria, a irritação do disco intervertebral, as articulações facetárias, as articulações uncovertebrais, os ligamentos e os enteses podem causar dor. Ao contrário, a simples compressão da raiz nervosa não é suficiente para causar dor. É preciso que, além da compressão, haja inflamação para o desenvolvimento de dor radicular. Além do que já foi dito, é preciso ressaltar também o papel dos músculos cervicais na gênese da dor desta região. As cervicalgias estão com frequência associadas à sensibilidade focal e "pontos-gatilho" na musculatura do pescoço. Finalmente, as artérias vertebrais carregam consigo fibras simpáticas que podem estar envolvidas nas alterações simpático-reflexas da síndrome de Barré-Lieou.

As cervicalgias agudas podem ocorrer como um sintoma de patologias subjacentes inflamatórias[6-10], infecciosas[11] ou mesmo tumorais[12] (Quadro 1).

Estas cervicalgias sintomáticas são menos frequentes, porém seu diagnóstico precoce é de extrema importância no prognóstico desses doentes, em razão da gravidade do acometimento cervical. Na artrite reumatoide, o comprometimento cervical pode até ser fatal, já que uma sinovite reumatoide pode se desenvolver nas primeiras vértebras cervicais ocasionando ruptura ligamentar e consequente subluxação atlantoaxial[6].

Mais frequentemente, as cervicalgias ocorrem em razão de distúrbios mecânicos e musculoesqueléticos inespecíficos. Tratam-se de situações clínicas benignas, na maioria das vezes com evolução para a cura em alguns dias ou semanas. Há também várias causas de dor cervical referida, muitas das quais são patologias graves (Quadro 2).

Por outro lado, os fatores relacionados com uma evolução para cronicidade das cervicalgias são pouco conhecidos. Trauma e fatores ocupacionais estão envolvidos na maioria dos casos[13]. Neste mesmo sentido, fatores posturais, principalmente hiperflexão prolongada da coluna cervical, também podem desencadear cervicalgia em consequência do estiramento das articulações zigoapofisárias posteriores[2]. Vale ressaltar, porém, que a relação entre cervicalgia crônica e fatores posturais não está bem esclarecida até o momento.

■ **Quadro 1.** Etiologia das cervicalgias
Causas infecciosas Discite ou espondilodiscite Osteomielite Abscesso epidural Abscesso meníngeo
Causas neoplásicas Metástases: mama, rim, próstata, pulmão Tumores primários: plasmocitoma, meningeoma, neurofibromas
Causas inflamatórias Artrite reumatoide Espondiloartropatias
Doenças metabólicas Paget Osteoporose Osteomalacia

Quadro 2. Causas de dor referida na região cervical
Acometimento da articulação acromioclavicular
Disfunção temporomandibular
Doença arterial coronária
Pericardite
Aneurisma ou dissecção de aorta
Lesões mediastinais
Tumor de Pancoast e carcinoma broncogênico
Inflamação diafragmática
Hérnia de hiato
Faringite, laringite, câncer de laringe, traqueíte
Tireoidite
Linfadenite
Carotidínea, dissecção de carótida

Quadro 3. Etiologia das cervicobraquialgias
Patologias da coluna vertebral Nódulo disco-osteofítico Hérnias discais Tumores vertebrais: metástases, mieloma, Hodgkin, sarcoma, cordoma e outros Fratura vertebral Espondilodiscite Malformações
Patologias intramedulares Tumores: neurinoma, meningeoma Epidurite: tumoral ou infecciosa Meningorradiculite
Patologias extraespinais Trauma anestésico (alongamento do braço) Tumor da fossa subclavicular Costela cervical Síndrome dos escalenos Síndrome de Parsonage Turner

Quadro 4. Principais patologias capazes de simular uma cervicobraquialgia
Doenças articulares e periarticulares Tendinite do ombro Capsulite adesiva Epicondilite Tenossinovite de De Quervain
Doenças ósseas Tumores e osteítes Algodistrofia reflexa
Patologia cardiovascular Angina Dissecção vascular Trombose arterial ou venosa
Doenças neurológicas Seringomielia Dor talâmica

A prevalência de processos degenerativos da coluna cervical envolvendo discos (espondilose), articulações facetárias e unciformes (osteoartrite) aumenta com a idade, chegando a ser um achado quase universal na população com mais de 65 anos de idade. Com o processo de envelhecimento normal, o disco intervertebral cervical desidrata e sofre um processo de fragmentação e fissuração posterior[14]. Traumas repetidos podem contribuir para o desenvolvimento deste processo, bem como o desenvolvimento de osteoartrite prematura das articulações zigoapofisárias e unciformes.

Muito embora essas alterações sejam a causa mais frequente de compressão radicular[15], não é possível correlacioná-las à cervicalgia crônica, já que esses achados radiológicos são igualmente observados em pessoas assintomáticas. Na verdade, não é possível identificar clínica ou radiologicamente a(s) estrutura(s) anatômica(s) responsável(is) pela cervicalgia mecânica crônica. Às vezes, a injeção local de produtos anestésicos nas facetas ou no disco intervertebral pode levar à remissão dos sintomas em subpopulações específicas, porém esses achados são mais a exceção do que a regra.

Neste capítulo, também se fará referência às lesões das raízes nervosas cervicais que podem provocar tanto quadros de cervicobraquialgias como dor apenas nos membros superiores, sem dor no pescoço (Quadros 3 e 4). As cervicobraquialgias secundárias à hérnia discal verdadeira são raras (quase sempre pós-traumáticas, na faixa dos 20 aos 30 anos de idade). A principal causa das neuralgias cervicobraquiais são alterações degenerativas progressivas com a idade, que comprometem o disco, as vértebras, os processos uncinados e as facetas. Conforme já descrito, quanto à anatomia da região cervical, o prolapso do disco isoladamente não é uma causa frequente de radiculalgia cervical, pois, neste nível, as raízes se localizam na parte inferior do forame, abaixo do nível do disco. Mais tipicamente, esta região é comprimida por hipertrofia e/ou osteófitos das articulações zigoapofisárias[4,5]. Por outro lado, muito embora as alterações degenerativas das articulações uncovertebrais sejam frequentes, as manifestações clínicas relacionadas ao acometimento delas são muito raras[3,5]. É importante lembrar que as raízes nervosas anteriores (motoras) estão relativamente protegidas pelos processos unciformes e são menos suscetíveis à compressão do que as raízes posteriores (sensitivas) que são adjacentes às articulações zigoapofisárias. Por fim, vale ressaltar que as situações que provocam radiculalgia podem, raramente, levar à compressão medular, cujos sintomas devem ser prontamente reconhecidos[3,4]. De fato, observa-se que esta síndrome ocorre, sobretudo, em indivíduos com estreitamento congênito do canal espinal[14].

Epidemiologia

A cervicalgia é um problema relativamente comum na prática clínica. Estima-se que a prevalência na população varie entre 10 e 15%[5]. É uma condição mais frequente em mulheres e aumenta com a idade[16-20].

A menor prevalência de dor cervical relatada em populações asiáticas sugere uma variação cultural[21]. Nas populações da Europa e da América do Norte, aproximadamente um terço dos adultos cursarão com cervicalgia ao longo de 1 ano de seguimento e por volta de 5 a 10% dos adultos apresentarão problemas cervicais com algum grau de limitação funcional[19,20].

Os principais fatores identificados na população geral relacionados aos episódios de cervicalgia foram precárias condições de saúde pública, fatores psicológicos e uma queixa prévia de dor cervical. A história de trauma cervical parece ser um fator de risco isolado para o desenvolvimento de cervicalgia crônica[22]. A intensidade da dor e os episódios prévios de cervicalgia parecem estar associados com pior prognóstico e evolução para cronicidade[23].

Embora a cervicalgia esteja associada a uma série de fatores de risco físicos, psicossociais, posturais e a atividades ocupacionais, esses dados não se encontram claramente demonstrados, sobretudo, em função da precária qualidade metodológica e do número limitado de estudos.

História e exame clínico

A alta frequência das cervicalgias e a variedade de etiologias envolvidas tornam extremamente importantes o rigor e a prudência necessários ao diagnóstico.

O interrogatório deve ser o mais completo possível, incluindo dados como profissão, atividades esportivas, antecedentes mórbidos, data e forma de início da dor. A topografia da dor deve ser bem estabelecida, bem como sua irradiação. A febre ou perda de peso são sinais de alerta que devem levantar a suspeita de processos inflamatórios, tumorais ou infecciosos. Da mesma forma, a disfagia sugere compressão da faringe ou esôfago por osteófitos anteriores, enquanto vertigens e nistagmo levantam a suspeita de compressão da artéria vertebral[4].

Em geral, a cervicalgia é do tipo mecânico, ou seja, intermitente e exacerbada pelos movimentos. Dor constante deve lembrar a possibilidade de processo inflamatório.

A dor cervical pode irradiar-se para a cabeça, a região escapular, a coluna torácica superior, o precórdio e os ombros. Uma irradiação para o braço com trajeto dermatomérico característico deve lembrar a possibilidade de compressão radicular. A dor nas radiculopatias pode ser insidiosa ou apresentar caráter mais agudo, desencadeada por trauma e agravada por movimentos da cabeça, tosse e espirros[14,24].

Da mesma forma, a cefaleia sugere comprometimento das três primeiras vértebras e estruturas adjacentes. Caracteristicamente, trata-se de cefaleia não pulsátil que piora com os movimentos da cabeça e do pescoço, sendo mais intensa no final do dia[4].

Exame físico

No exame do pescoço, é extremamente importante que o paciente sinta-se confortável e seguro para que seja possível diferenciar os pontos dolorosos, tensões musculares ou a amplificação dos sintomas. O exame deve ser realizado com o paciente despido e inclui dados vitais, exame da pele, linfonodos, mamas, pulmões, ombros e coluna como um todo (não apenas do segmento cervical).

O exame local do pescoço começa por estruturas não esqueléticas da face anterior – linfonodos, traqueia, tireoide e glândulas salivares – à procura de pontos dolorosos ou edema. A seguir, examina-se a face posterior à procura de pontos mais sensíveis, muito embora a delimitação desses pontos guarde pouca relação com o diagnóstico anatômico. O exame da movimentação cervical ativa e passiva permite diferenciar a restrição mecânica da restrição antálgica associada à tensão muscular.

Alguns testes clínicos podem ser realizados para auxílio diagnóstico. O teste de Spurling é feito com o paciente sentado. O examinador gira e inclina a cabeça do paciente para o lado doloroso, enquanto aplica uma pressão para baixo durante 10 segundos. O teste é positivo se houver reprodução da dor e parestesia característica[5,14,24]. Por outro lado, pacientes com compressão da raiz nervosa C6 podem ter alívio da dor abduzindo o ombro e colocando a mão sobre a cabeça[5]. O teste de Adson é uma forma de avaliação da permeabilidade da artéria subclávia que pode estar comprimida pela costela cervical ou contratura dos músculos escalenos anterior e médio. O examinador palpa o pulso radial do paciente em abdução, extensão e rotação externa do braço. O paciente, então, inspira profundamente e prende a respiração enquanto roda a cabeça na direção do lado testado. A diminuição na amplitude do pulso radial durante esta manobra é indicativa de compressão de artéria subclávia[4,25].

O exame neurológico deve ser minucioso. Os membros devem ser examinados para atrofias, fasciculações, força muscular e sensibilidade ao toque (Quadro 5 e Figura 2).

Finalmente, deve-se examinar o tronco e os membros inferiores para afastar a compressão medular cervical e estabelecer o nível lesional.

Formas clínicas

A maioria das cervicalgias é aguda e autolimitada, podendo ser atribuída a problemas mecânicos. Uma parcela dos pacientes, porém, evolui com cervicalgia crônica, que é o foco maior de interesse deste capítulo. A cervicalgia crônica também costuma ser causada por problemas mecânicos, porém é a obrigação do clínico excluir outras patologias mais graves e potencialmente tratáveis. Uma história cuidadosa e um exame físico meticuloso permitem, na maioria das vezes, estabelecer a origem musculoesquelética da cervicalgia. É de extrema importância ressaltar que não existe método diagnóstico de imagem capaz de identificar com segurança a estrutura de origem da dor nas cervicalgias crônicas. Portanto, o diagnóstico deve se basear sobretudo em dados de história e exame físico, que devem ser os mais completos possíveis e não dirigidos apenas à queixa cervical. Na maioria das vezes, isto basta para se estabelecer o diagnóstico diferencial dessas patologias.

Quadro 5. Topografia das radiculalgias do membro superior

Raiz C5	Trajeto da dor:	Pescoço, ombro e face anterolateral do braço
	Alteração sensorial:	Deltoide
	Déficit motor:	Abdução e rotação lateral do ombro
	Reflexo:	Bicipital
Raiz C6	Trajeto da dor:	Pescoço, ombro, face lateral do braço, face dorsal do antebraço
	Alteração sensorial:	1º e 2º dedos
	Déficit motor:	Flexão do cotovelo e pronossupinação da mão
	Reflexo:	Bicipital e estilorradial
Raiz C7	Trajeto da dor:	Pescoço, face lateral do braço e dorsal do antebraço 2º e 3º dedos
	Alteração sensorial:	2º e 3º dedos
	Déficit motor:	Extensão do cotovelo
	Reflexo:	Tricipital
Raiz C8	Trajeto da dor:	Pescoço, borda medial do braço e antebraço 4º e 5º dedos
	Alteração sensorial:	4º e 5º dedos
	Déficit motor:	Intrínseco da mão
	Reflexo:	Cúbito-pronador

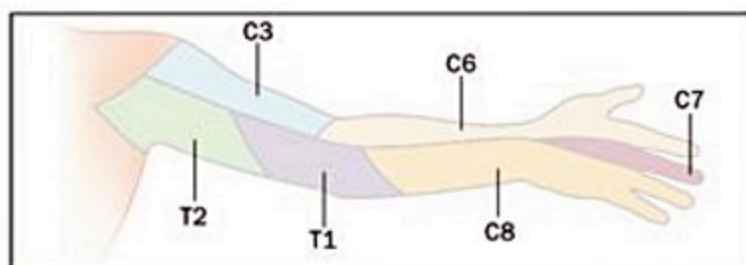



Figura 2. Distribuição dermatomérica das fibras nervosas no membro superior.

A dor sentida na região cervical se origina no estímulo de qualquer das estruturas inervadas pelos nervos espinais cervicais. Isso inclui fontes locais nas estruturas intrínsecas da coluna cervical, bem como fontes distantes que produzem uma dor referida na região do pescoço pela estimulação de nervos cuja origem está na região cervical (Quadros 1 e 2).

Cervicalgia crônica comum

Na maioria dos casos, ocorre pós-trauma (síndrome do chicote) ou evolução de cervicalgias mecânicas comuns, em geral associadas aos processos degenerativos discais e articulares ao nível cervical[5]. A cervicalgia postural do adulto jovem é observada principalmente nas mulheres com profissões que exigem longos períodos de flexão da cabeça, como secretárias ou costureiras. A dor ocupa toda a região cervical, irradiando, em geral, pela região dos trapézios até a região dorsal. A mobilidade do pescoço é normal, mas a palpação das massas musculares é dolorosa. Fatores psicológicos e fibromialgia costumam exercer um papel importante nesses casos de cervicalgia. O exame radiológico é inespecífico. Por outro lado, no paciente idoso, a cervicalgia se apresenta habitualmente com dores mais localizadas na parte baixa do pescoço. As contraturas musculares são menos intensas e menos difusas, mas os movimentos são dolorosos e limitados. A radiografia mostra quase sempre uma osteoartrite importante.

Cervicalgias agudas

Com frequência, são cervicalgias mecânicas comuns. Raramente constituem o sintoma revelador de uma patologia subjacente.

Torcicolo

Caracteriza-se por uma dor cervical de intensidade variada associada à atitude viciosa do pescoço. A maioria dos torcicolos entra no quadro das cervicalgias comuns. Tem início abrupto, geralmente durante a noite, com uma dor intensa que impede qualquer movimento. A cura ocorre de maneira espontânea em alguns dias, mas a recidiva é possível. Um torcicolo febril ou que resiste ao tratamento habitual não é um torcicolo banal e deve ser mais bem investigado.

Neuralgia de Arnold

Ligada ao sofrimento do ramo posterior do segundo nervo cervical que leva à dor localizada na região homolateral do crânio entre o occipito e o vértice. Às vezes, se acompanha de cervicalgia posterior alta, com limitação dolorosa da rotação.

Formas etiológicas

A descrição detalhada do envolvimento cervical em inúmeras patologias de origem inflamatória, tumoral ou infecciosa foge ao espectro desta revisão. Algumas patologias, porém, merecem considerações especiais.

Pela frequência e pela gravidade do acometimento cervical, a artrite reumatoide deve sempre ser lembrada. Tanto a artrite reumatoide do adulto quanto a artrite reumatoide juvenil podem acometer a coluna cervical. O envolvimento da coluna cervical alta pode levar à subluxação atlantoaxial, porém apenas a minoria dos pacientes evolui com sinais clínicos de compressão medular[6]. Ainda assim, a gravidade desta complicação exige muito rigor no acompanhamento clínico destes doentes. Da mesma forma, a artrite reumatoide pode acometer a região cervical abaixo de C2 levando a subluxações e mesmo à compressão medular. Na artrite reumatoide juvenil, tem sido descrita a fusão das articulações zigoapofisárias, com consequente rigidez cervical[7].

A espondilite anquilosante caracteriza-se por um processo de entesopatia inflamatória com calcificação ligamentar levando à anquilose óssea, apesar de os espaços discais serem preservados. Esta anquilose óssea dos ligamentos interdiscais leva à importante rigidez da coluna cervical, que fica mais vulnerável a fraturas e lesão medular[8].

A síndrome de Gris El é observada em crianças após infecção da rinofaringe, e caracteriza-se por um torcicolo de

início brutal associado à luxação atlantoaxial. A evolução é favorável com tração ou imobilização e antibioticoterapia[12].

Cervicobraquialgias

O quadro clínico das cervicobraquialgias é quase sempre unilateral. A dor parte da região cervical baixa e irradia-se para o membro superior com topografia radicular frequentemente associada a parestesias de um ou mais dedos (Quadro 5 e Figura 2). A evolução é favorável, com remissão dos sintomas em 1 a 3 meses, porém parestesias no território afetado persistem por período maior e as recidivas são frequentes.

A dor da neuralgia cervicobraquial segue o dermátomo apropriado e é sentida no braço com característica de "descarga elétrica", às vezes acompanhada de alterações neurológicas motoras ou sensoriais. A maioria ocorre nos níveis C6, C7 e C8 (Quadro 5 e Figura 2). Contudo, em razão da considerável sobreposição de dermátomos do braço e da complexa representação central do membro superior, a dor de uma radiculalgia pode ser bem mais difusa do que sugerido pelos diagramas dermatoméricos clássicos[2].

Osteoartrite cervical

A osteoartrite cervical é um achado radiológico extremamente frequente, porém difícil de relacionar com a presença clínica de dor. Nas cervicalgias crônicas, outros fatores, como contratura muscular do pescoço e da cintura escapular, participam também na gênese da dor. No entanto, osteoartrite pode ser responsável por várias manifestações neurológicas:

- Uma raiz nervosa pode ser comprimida por um osteófito com crescimento posterolateral. Na verdade, nódulos disco-osteofíticos são a principal causa de cervicobraquialgias.
- A coluna cervical abriga as artérias vertebrais através dos forames situados nos processos transversos das vértebras cervicais. A artéria vertebral e o plexo simpático podem ser deslocados lateral e posteriormente por processos degenerativos articulares ou discais. Com o movimento de rotação da cabeça, pode haver compressão da artéria, levando à diminuição do fluxo sanguíneo para os tecidos cerebrais. Em consequência, podem ocorrer vertigens, nistagmo, fraqueza, disartria e síncope. No entanto, tais manifestações ocorrem principalmente em pacientes com aterosclerose, que atua como fator associado importante para o desenvolvimento da sintomatologia[4].
- A síndrome de Barré-Lieou consiste em várias manifestações clínicas resultantes de disfunções autonômicas e neurovasculares. Os pacientes podem apresentar tontura, ataxia, nistagmo, midríase e sudorese. Não está clara a relação dessa síndrome com manifestações neuróticas ou depressivas em pacientes portadores de cefaleia crônica e osteoartrite cervical[2].
- Por fim, um osteófito posterior pode comprimir a medula. As complicações medulares são excepcionais, manifestando-se clinicamente por uma síndrome lesional periférica dos membros superiores e uma síndrome piramidal dos membros inferiores.

Investigação

Na ausência de alterações neurológicas ou de uma suspeita clínica de patologia infecciosa, tumoral ou inflamatória subjacente, não existe indicação para realização de exames mais sofisticados, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) ou a eletroneuromiografia (ENMG). Nos casos de cervicalgia comum crônica ou aguda, os achados de imagem não guardam relação com o quadro clínico de dor.

Radiografia simples

A radiografia simples constitui a primeira etapa da investigação radiológica. Deve sempre ser analisada nas incidências anteroposterior, lateral e oblíquas. As incidências em flexão/extensão permitem avaliar a estabilidade cervical, enquanto a incidência com a boca aberta permite avaliar o segmento atlantoaxial.

A principal utilidade se dá nos casos de trauma grave com suspeita de fratura, luxação e instabilidade. Da mesma forma, o exame tem aspectos característicos em doenças reumáticas, como a artrite reumatoide ou a espondilite anquilosante. Além disso, a radiografia pode ser útil no diagnóstico de patologias ósseas, como doença de Paget, neoplasias e infecções, muito embora apresentem baixa sensibilidade para lesões pequenas.

Nos casos de cervicalgia mecânica simples, a utilidade da radiografia é limitada. Novamente, é importante ressaltar que as frequentes alterações radiológicas degenerativas (osteoartrite, espondilose) não guardam relação com o quadro de dor, podendo ser observadas igualmente em pacientes assintomáticos[26].

Tomografia computadorizada

A TC é um método sensível para a identificação e a caracterização de lesões cervicais. A injeção de contraste intravenoso permite melhor delineamento das lesões, enquanto a injeção de contraste intratecal (mielo-TC) é um método altamente sensível e específico para a avaliação de compressões nervosas cervicais[27].

Apesar da alta sensibilidade para a detecção de lesões ósseas, a visualização de lesões dos tecidos moles é inferior àquela obtida com a RM. Além disso, a TC permite apenas a visualização de segmentos limitados da coluna.

Ressonância magnética

A RM é extremamente útil na visualização de patologia intramedular, além de possuir altas sensibilidade e especificidade para a detecção de infecções e hérnias discais. Possui a vantagem de não utilizar radiação e permitir a visualização da coluna como um todo[28].

Assim como os demais exames radiológicos, a RM não está indicada em casos de cervicalgia mecânica simples.

Mielografia

A mielografia, exame agressivo que exige internação e utilização de contraste, tem sido indicada cada vez mais raramente. A maior utilidade está na possibilidade de avaliação dinâmica e na possibilidade de exame acoplado à TC.

Mapeamento ósseo com radioisótopos

O mapeamento ósseo com tecnécio é o exame de escolha na detecção precoce de metástases ósseas da maioria dos processos neoplásicos, com exceção do mieloma múltiplo e outras lesões puramente líticas. Também é muito útil no diagnóstico de infecções.

Eletroneuromiografia

A ENMG tem maior utilidade na avaliação de pacientes com cervicalgia associada a sintomas neurológicos, particularmente em casos duvidosos ou com achados clínicos e radiológicos não característicos.

Testes laboratoriais

O hemograma, a velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa auxiliam no diagnóstico de infecções, doenças inflamatórias e neoplásicas. Outros testes específicos, como eletroforese de proteínas, pesquisa do HLA B-27 e fatores antinúcleo, devem ser pesquisados em casos determinados.

Tratamento

As diferentes etiologias de cervicalgia discutidas neste capítulo exigem diferentes abordagens terapêuticas. Obviamente, o tratamento deve ser dirigido à patologia subjacente, nos casos de cervicalgia sintomática.

Nas cervicalgias mecânicas, o tratamento visa tanto a diminuir a dor como a melhorar a função. As linhas gerais de aplicação das diversas modalidades terapêuticas existentes serão abordadas a seguir.

Tratamento farmacológico

O alívio adequado da dor pode ser obtido na maioria dos casos de cervicalgia aguda com analgésicos simples, como o paracetamol, que também podem ser utilizados por longos períodos nos pacientes crônicos. Muito raramente, a dor é tão intensa que exija o uso de derivados opioides.

Além dos analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais e miorrelaxantes são frequentemente utilizados no tratamento das cervicalgias.

Os antidepressivos tricíclicos devem ser usados como coanalgésicos em doses bem menores do que aquelas utilizadas na depressão. A principal utilidade está na sedação noturna ou nos casos associados com depressão.

Ocasionalmente, nas radiculopatias agudas, podem-se utilizar glicocorticoides por curtos períodos.

Exercícios

Apesar de ser uma forma de intervenção benigna e potencialmente benéfica, não existem, na literatura médica, estudos controlados suficientes a respeito das diferentes modalidades de exercícios em portadores de cervicalgias crônicas. Mesmo assim, considera-se que os exercícios sejam fundamentais para um adequado controle da postura, alongamento e fortalecimento da musculatura do pescoço.

Os exercícios não são recomendados na fase aguda da dor e devem ser realizados de forma gradual[29].

Imobilização

Um colar cervical de espuma que não imobiliza totalmente o pescoço é utilizado com frequência para alívio da dor. Pode ser utilizado na fase aguda para obtenção de conforto e calor local ou de forma mais prolongada, sempre associado a exercícios de fortalecimento da musculatura do pescoço. Colares tipo Philadelphia são utilizados apenas em alguns casos graves, em geral relacionados a trauma[5].

Faltam evidências sobre o efeito pré-hospitalar da imobilização da coluna cervical na evolução do paciente. Há uma clara necessidade de grandes estudos prospectivos para identificar o subgrupo de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar[30].

Terapia física

Uma revisão cuidadosa da literatura referente a calor, frio, tração, ultrassom, estimulação elétrica transcutânea e massagem mostra pouca evidência de sua eficácia no alívio da cervicalgia crônica, apesar das observações de melhora leve a moderada em grupos esporádicos de pacientes. A tração também é amplamente utilizada nas radiculopatias cervicais, apesar da inexistência de confirmação científica clara de eficácia. Nunca deve ser utilizada sem uma avaliação radiológica prévia, excluindo fratura, instabilidade, tumor e infecção[5].

Manipulação

Existe grande variedade de técnicas de manipulação descritas. A base fisiopatológica dessas técnicas permanece sem demonstração clara. Na melhor das hipóteses, estudos demonstraram pequeno benefício de curta duração e significado clínico incerto[2,5].

Além disso, a manipulação apresenta um risco intrínseco, ainda que pequeno, de complicações graves, poden-

do desencadear ou agravar lesões medulares em portadores de canal estreito ou instabilidade vertebral[31], bem como levar à oclusão vascular com consequente isquemia vertebrobasilar[32].

Em uma recente revisão, foram elaboradas recomendações baseadas em evidências para o tratamento da cervicalgia inespecífica (mecânica) em adultos por manipulação. Os autores concluíram que existem fortes evidências para recomendar o tratamento da dor crônica com manipulação, terapia manual, alongamento e em combinação com outras modalidades[33].

Acupuntura

Um recente inquérito nacional de saúde nos EUA estimou que 38% dos indivíduos com cervicalgia crônica usaram a medicina complementar e alternativa, incluindo a acupuntura. Ainda que o uso da acupuntura para cervicalgia tenha aumentado ao longo dos anos, a eficácia continua incerta, com alguma evidência em curto prazo[34].

Medidas ergonométricas e posturais

É fundamental que o paciente seja bem orientado quanto às posturas que proporcionam alívio ou piora da dor em suas atividades cotidianas de trabalho e lazer. Da mesma forma, recomenda-se o decúbito dorsal[25].

Infiltrações locais

Uma injeção de esteroides e analgésicos pode ser aplicada nos pontos-gatilho dos músculos trapézio e eretores do pescoço[25]. Da mesma forma, a infiltração das articulações apofisárias tem sido utilizada com benefícios para certos grupos de pacientes[2].

A literatura ainda é escassa, mas, no geral, há boas evidências para a eficácia na radiculite secundária à hérnia de disco com anestésicos e esteroides locais[35].

Tratamento cirúrgico

A principal indicação tem sido o tratamento das radiculopatias cervicais. Em pacientes com radiculopatia ou mielopatia, a cirurgia parece ser mais eficaz que a terapia não cirúrgica no curto prazo, mas não a longo prazo para a maioria das pessoas[36]. Um estudo prospectivo e randomizado comparando a eficácia das abordagens cirúrgica e conservadora de portadores de radiculopatias cervicais demonstrou não haver diferença nos resultados obtidos após 1 ano de tratamento[36]. Sendo assim, a indicação cirúrgica é reservada aos casos de dor rebelde ao tratamento conservador, ou quando há fraqueza muscular progressiva[14].

Por outro lado, muito embora pacientes com sintomas leves de compressão medular decorrente de espondilose cervical possam ser, no início, acompanhados clinicamente, eles devem ser submetidos à cirurgia sempre que os sintomas forem importantes ou progressivos.

Considerações finais

Existem várias modalidades terapêuticas rotineiramente utilizadas no tratamento das cervicalgias. Muitas destas medidas carecem de confirmação científica, muito embora sejam amplamente utilizadas em decorrência de baixo custo, simplicidade e baixo risco. Da mesma forma, é importante lembrar o caráter benigno da maioria dos casos. A maioria das cervicalgias responde bem ao tratamento conservador. Sendo assim, devem-se evitar medidas intempestivas ou muito agressivas. A conduta mais adequada leva em conta uma abordagem diversificada e multidisciplinar, que inclui também a educação do paciente, o repouso e os exercícios, a adaptação ocupacional, a psicoterapia, a terapia física, a terapia farmacológica e a cirúrgica.

Referências bibliográficas

1. Holt L. Frequency of symptoms for different age groups and professions. In: Hirsch C, Zotterman Y. Cervical pain. New York: Pergamon Press, 1971. p.17-20.
2. Barnsley L. The spine – neck pain. In: Klippel JH, Dieppe PA. CD-Rom Rheumatology. 2.ed., 1997.
3. Bland JH, Boushey D. Anatomy and physiology of the cervical spine. Semin Arthritis Rheum. 1990;20:1-20.
4. Nakano KK. Neck pain. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of rheumatology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993. p.397-416.
5. Swezey RL. Chronic neck pain. Rheum Dis Clin North Am. 1996; 22:411-37.
6. Bland JH. Rheumatoid subluxation of the cervical spine. J Rheumatol. 1990;17:134-7.
7. Hensinger RN, DeVito PD, Ragsdale CG. Changes in the cervical spine in juvenile rheumatoid arthritis. J Bone Joint Surg. 1986;68:189.
8. Hunter T, Dubo HIC. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. A long-term follow-up study. Arthritis Rheum. 1983;26:751.
9. Ryan LM. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition and other crystal deposition diseases. Curr Opin Rheumatol. 1993;5:517-21.
10. Staub-Schmidt T, Chaouat A, Rey D, Bloch JG, Christmann D. Spinal involvement in gout. Arthritis Rheum 1995; 38:139-41.
11. Lukhele M. Tuberculosis of the cervical spine. S Afr Med J. 1996;86:553-6.
12. Barros Filho TEP, Mendonça Netto ABF. Afecções da coluna cervical. In: Barros Filho TEP, Basile Jr. R. Coluna vertebral. Diagnóstico e tratamento das principais patologias. São Paulo: Sarvier, 1995.
13. Gore DR, Sepic SB, Gardner GM, Murray MP. Neck pain: a long-term follow-up of 205 patients. Spine. 1987;22:1-5.
14. McCormack BM, Weinstein PR. Cervical spondylosis: an update. WJM. 1996;165:43-51.
15. Simeone RA, Rothman RH. Cervical disc disease. In: Rothman RH, Simeone RA. The spine. Philadelphia: W.B. Saunders, 1982. p.440-76.
16. Bratberg G, Thorslund M, Wikman A. The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a country of Sweden. Pain. 1989;37:215-22.
17. Makela M, Heliovaara M, Sievers K, Impivaara O, Knekt P, Aromaa A. Prevalence, determinants, and consequences of chronic neck pain in Finland. Am J Epidemiol. 1991;134:135-67.
18. Andersson HI, Jlestsson G, Leden I, Rosenberg C. Chronic pain in a geographically defined general populations studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. Clin J Pain. 1993;9:174-82.
19. Bovim G, Schrader H, Sand T. Neck pain in the general population. Spine. 1994;19:1307-9.
20. Cote P, Cassidy JD, Carroll L. The Saskatchewan health and back pain survey. Spine. 1998;23:1689-98.
21. Lau EMC, Sham A, Wong KC. The prevalence of and risk factors for neck pain in Hong Kong Chinese. J Public Health Med. 1996;18:396-9.
22. Croft PR, Lewis M, Papageorgiou AC, Thomas E, Jayson MIV, Macfarlane GJ et al. Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. Pain. 2001;93:317-25.

23. Borghouts AJ, Koes BW, Bouter LM. The clinical course and prognostic factors of non-specific neck pain: a systematic review. Pain. 1998;77:1-13.
24. Sheon RP, Moskowitz RW, Goldberg VM. Dor reumática dos tecidos moles: diagnóstico, tratamento, prevenção. Rio de Janeiro: Revinter, 1989. p.39-59.
25. Hoppenfeld S. Propedêutica ortopédica: coluna e extremidades. Rio de Janeiro: Atheneu, 1987. p.109-37.
26. Friedenberg ZB, Miller WT. Degenerative disc disease of the cervical spine. A comparative study of asymptomatic and symptomatic patients. J Bone Joint Surg (Am). 1963;45:1171-8.
27. Bell GR, Ross JS. Diagnosis of nerve root compression. Myelography, computed tomography, and MRI. Orthop Clin North Am. 1992;23:405-18.
28. Brown BM, Scwartz RH, Frank E, Blank NK. Preoperative evaluation of cervical radiculopathy and mielopathy by surface coil MR imaging. AJR. 1988;151:1205-12.
29. O'Riordan C, Clifford A, Van De Ven P, Nelson J. Chronic neck pain and exercise interventions: frequency, intensity, time, and type principle. Arch Phys Med Rehabil. 2014;95(4):770-83.
30. Oteir AO, Smith K, Stoelwinder JU, Middleton J, Jennings PA. Should suspected cervical spinal cord injury be immobilized? A systematic review. Injury. 2015;46(4):528-35.
31. Padua RL, Padua R, LoMonaco M, Tonali PA. Radiculomedullary complications of cervical spinal manipulation. Spinal Cord. 1996;34:488-92.
32. Assendelft WJ, Bouter SM, Knipschild PG. Complications of spinal manipulation: a comprehensive review of the literature. J Fam Pract. 1996;42:475-80.
33. Bryans R, Decina P, Descarreaux M, Duranleau M, Marcoux H, Potter B et al. Evidence-based guidelines for the chiropractic treatment of adults with neck pain. J Manipulative Physiol Ther. 2014;37(1):42-63.
34. Amezaga Urruela M, Suarez-Almazor ME. Acupuncture in the treatment of rheumatic diseases. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(6):589-97.
35. Diwan S, Manchikanti L, Benyamin RM, Bryce DA, Geffert S, Hameed H et al. Effectiveness of cervical epidural injections in the management of chronic neck and upper extremity pain. Pain Physician. 2012;15(4):E405-34.
36. Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. Mayo Clin Proc. 2015;90(2):284-99.
37. Hadelman S. Diagnostic tests for the evaluation of back and neck pain. Neurol Clin. 1996;14:103-17.

Artrite Reumatoide 8

Ana Cristina de Medeiros
Diogo Domiciano
Iêda Maria Magalhães Laurindo
Karina Rossi Bonfiglioli

SUMÁRIO

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica autoimune que acomete cerca de 1% da população mundial[1]. É uma doença com quadro clínico característico em apresentação clássica e patogênese complexa. O Quadro 1 resume as principais características da doença.

O elemento clínico dominante e relacionado à maior morbidade da doença é a presença de artrite nas mais diferentes articulações sinoviais[1].

É uma doença crônica, com fenômenos inflamatórios persistentes, duração maior do que 6 semanas, debilitante, com caráter sistêmico envolvendo sinais e sintomas gerais como febre, mal-estar, emagrecimento, adinamia, além do comprometimento de outros órgãos ou sistemas. Classicamente, a AR afeta sobretudo as pequenas articulações periféricas de forma simétrica e aditiva, podendo evoluir para incapacidade física e significativo prejuízo da qualidade de vida[1].

Quadro 1. Características da artrite reumatoide
Doença inflamatória – artrite (dor, calor, rubor, perda de função articular)
Etiologia desconhecida
Caráter autoimune – autoanticorpos como fator reumatoide e anti-CCP
Predisposição genética – HLA-DR4
Participação hormonal – mais frequente em mulheres, melhora durante a gravidez
Influência ambiental – fumo e agentes infecciosos
Caráter crônico (duração maior que 6 semanas), progressivo e erosivo, associado à incapacidade funcional
Poliartrite de grandes e pequenas articulações
Acometimento periférico (poupa esqueleto axial)
Acometimento articular simétrico e aditivo
Caráter sistêmico – manifestações gerais e acometimento de vários órgãos e sistemas

Embora etiologia permaneça desconhecida, o envolvimento do sistema imunológico está bem definido, caracterizado por autoanticorpos, como o fator reumatoide (FR).

Dados epidemiológicos

A AR é a artropatia inflamatória crônica mais comum, apresenta distribuição mundial, afetando todas as raças, embora com graus diferentes de gravidade e frequência. Existem relatos de quadros mais benignos, com menos manifestações extra-articulares e erosões, nos países do Mediterrâneo comparados com o norte da Europa. A prevalência oscila entre 0,4 a 1,9%. No Brasil, apesar dos poucos estudos realizados, a prevalência seria em torno de 0,46%[1,2].

É mais comum em mulheres na proporção de 3:1, embora dados mais recentes do Brasil e da América Latina tenham demonstrado uma frequência de 1 homem para cada 6 a 7 mulheres. Pode afetar indivíduos de to-

das as idades, embora ocorra com mais frequência em torno dos 30 a 50 anos de idade. Portanto, acomete uma população ainda em fase produtiva, acarretando importantes consequências socioeconômicas[2,3].

Etiologia

A AR é caracterizada por uma resposta autoimune sistêmica estimulada por um ou mais antígenos ainda não bem caracterizados. À semelhança de outras doenças autoimunes, apresenta etiologia multifatorial. A predisposição genética é responsável por aproximadamente 60% do risco de desenvolver a doença, enquanto fatores ambientais também desempenham um papel importante.

A taxa de concordância da doença em gêmeos idênticos é estimada em 12 a 30%, e há aumento da incidência da AR em parentes de 1º grau dos doentes. A associação com o complexo maior de histocompatibilidade (CMH) pertencente ao antígeno leucocitário humano (HLA) lócus DRB1 (HLA-DRB1) foi a primeira associação genética descrita em relação ao risco de AR (50% da predisposição genética global)[4]. Estudos de associação genômica identificaram mais de 30 *loci* genéticos adicionais associados com AR, incluindo a proteína tirosina fosfatase N22 (PTPN22), proteína 3 induzida por fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa-IP3), fator 1 associado ao receptor do TNF (TRAF1), ativador de transcrição e transdutor de sinal do tipo 4 (STAT4), receptor 6 de quimioquina (CCR6) e PXK (*PX domain containing serine/threonine kinase*)[5-7].

A importância do componente hormonal é indicada pela maior incidência da doença em mulheres, no período da pré-menopausa ou pós-parto, além da melhora dos sintomas observada durante a gestação. Considera-se como fator protetor o uso de pílulas anticoncepcionais, sugerindo-se que as oscilações hormonais das mulheres têm implicação na doença[1].

Em relação aos fatores ambientais, o tabagismo e algumas infecções, particularmente aquelas causadas por EBV (Epstein-Barr), parvovírus B-19 e três bactérias (*M. tuberculosis, Escherichia coli* e *Proteus mirabilis)*, têm sido implicados como agentes desencadeadores da doença. Fatores como o estresse e a dieta também já foram estudados e parecem contribuir para a gravidade da doença.

Fisiopatologia

A interação do sistema imune inato (células apresentadoras de antígeno) e o sistema imune adaptativo (linfócitos T CD4 + e linfócitos B) é central na patogênese da doença[8]. Embora os mecanismos envolvidos nessa interação ainda não estejam completamente esclarecidos, sabe-se que o desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e as citocinas anti-inflamatórias desempenha um papel importante na doença. Esse desequilíbrio promove a indução da autoimunidade, inflamação e destruição articular. O alvo primário da inflamação na AR é a membrana sinovial, que sofre intensa transformação. A membrana sinovial é constituída de tecido conjuntivo frouxo e, normalmente, uma a duas camadas de células que revestem sua superfície mais interna. Na AR, a membrana sinovial torna-se mais espessa às custas do aumento no número de células constituintes (sinoviócitos do tipo A, semelhantes a macrófagos; e tipo B, semelhantes a fibroblastos, responsáveis pela síntese do líquido sinovial), e pela invasão maciça de diversas células do sistema linfo-hematopoiético. A membrana sinovial reumatoide é caracterizada por hiperplasia e proliferação vascular, neoangiogênese e um infiltrado inflamatório intenso. Nas camadas mais profundas da membrana sinovial, observa-se acúmulo de vasos neoformados e, com frequência, aglomerados linfoides muito semelhantes aos folículos e aos vasos/vênulas de um linfonodo. Na região da membrana sinovial em íntima relação com a cartilagem articular e com o osso adjacente, observa-se um tecido granulomatoso com células gigantes, fibroblastos e macrófagos, que recebe o nome de *pannus*. Esse tecido inflamatório tem o potencial de invadir e induzir degradação do tecido conjuntivo por enzimas proteolíticas (metaloproteinases), perda de condrócitos e erosões ósseas, por meio da estimulação da sobrevida e da atividade de osteoclastos sobre a matriz óssea[9-11]. Os folículos linfoides observados na sinóvia da AR são ricos em células T CD4+[12-14]. Macrófagos são encontrados tanto nos folículos como ao seu redor. As células T CD8+, assim como outras células plasmáticas, são mais frequentes entre os neovasos. Linfócitos B são mais raros nas camadas profundas da sinóvia. A maioria destas células está em sua forma ativada, isto é, expressam, na membrana, moléculas ou antígenos do CMH tipo II (50%), receptores de TNF-alfa (80%), entre outros. Além disso, produzem citocinas pró-inflamatórias[15].

As citocinas, especialmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e as interleucinas IL-1-beta e IL-6, são as principais responsáveis pelo processo inflamatório crônico[16]. No entanto, outras citocinas, como IL-23, IL-17A e o interferon gama (IFN-gama), também desempenham papéis cruciais na patogênese da AR. IL-4 e IL-10, por outro lado, têm sido identificadas como citocinas anti-inflamatórias[17].

O líquido sinovial também está alterado na AR, com aumento de volume e celularidade. As células mais abundantes no líquido sinovial são os polimorfonucleares, que raramente são encontrados na membrana sinovial, seguidos de células T, macrófagos, células dendríticas e células B em pequenas quantidades[9,11].

Quadro clínico

O quadro articular característico da doença frequentemente é precedido por sintomas sistêmicos como fadiga, febre baixa e mialgia difusa. A artrite reumatoide ocorre habitualmente, na faixa etária de 20 a 60 anos, com a maior incidência entre 35 e 45 anos[1].

Manifestações articulares[9,18-21]

O quadro clínico, caracterizado por dor e edema das articulações, é frequentemente poliarticular, envolvendo

sobretudo as pequenas articulações de mãos e pés (70% dos casos), embora qualquer uma das 68 articulações diartrodiais do organismo seja passível de acometimento.

Em geral, o acometimento articular é simétrico e aditivo, como descrito nos critérios de classificação da doença. A rigidez articular (enrijecimento ou sensação de inchaço) é observada principalmente pela manhã, após o período de inatividade noturna (rigidez matinal) e melhora com a movimentação. A rigidez matinal prolongada (por 1 hora ou mais) também é um dos critérios de classificação da AR. Existe uma relação direta entre a duração da rigidez matinal e a intensidade do processo inflamatório. As articulações mais acometidas nos membros superiores são as dos punhos, metacarpofalângicas e interfalângicas proximais. Ao contrário da artrite psoriásica e da osteoartrite, o envolvimento das interfalângicas distais é incomum. Ao conjunto de punho alargado pela sinovite, atrofia dos músculos interósseos das mãos e aumento de volume das metacarpofalângicas e/ou interfalângicas proximais, com um aspecto característico dá-se o nome de mão reumatoide (Figuras 1 a 3).

Figura 1. Aspecto simétrico da mão reumatoide com alargamento de punhos, atrofia da musculatura interóssea, aumento de volume das articulações metacarpofalangianas e falango-falangianas proximais. Presença de nódulos reumatoides.

Figura 2. Alargamento de punhos, aumento e subluxação das articulações metacarpofalangeanas e desvio ulnar dos dedos característicos da artrite reumatoide.

Deformidades típicas são observadas na evolução da doença, como desvio ulnar dos dedos, dedo em "pescoço de cisne" (hiperextensão da articulação interfalângica proximal e flexão da interfalângica distal) e *boutonniere* (flexão da interfalângica proximal e hiperextensão da interfalângica distal) (Figuras 4 e 5).

Podem ocorrer compressões neurológicas periféricas, tanto pelo processo inflamatório ativo como por de-

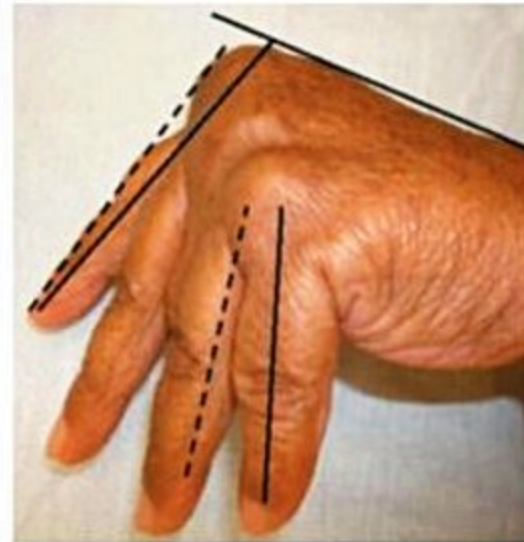



Figura 3. Aumento de volume das metacarpofalangianas com subluxação palmar e ulnar – indica a posição atual e a posição normal.

Figura 4. Aumento de volume das articulações metacarpofalangeanas (seta) e dedo com deformidade em "pescoço de cisne".

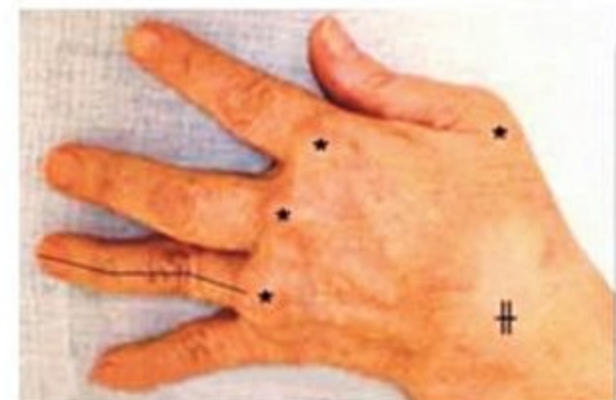



Figura 5. Aumento de volume e subluxação das metacarpofalangianas, aumento de volume do punho e dedo em "pescoço de cisne".

formidades crônicas na doença de longa evolução. Tenossinovite dos flexores dos dedos da mão, por exemplo, pode causar compressão do nervo mediano com desenvolvimento da síndrome do túnel do carpo. Similarmente, pode ocorrer compressão do nervo ulnar (envolvimento do canal de Guyon, ou no cotovelo) e síndrome do túnel do tarso (compressão do nervo tibial posterior).

Os membros inferiores, joelhos e pés também são frequentemente acometidos, inclusive nas fases iniciais da doença. Observa-se artrite nos tornozelos, metatarsofalângicas e interfalângicas dos artelhos, que podem evoluir com deformidades como desabamento do arco transverso e longitudinal dos pés, desvio e desalinhamento dos artelhos com valgo do primeiro artelho, sobreposição de interfalângicas e dedos em martelo (hiperflexão da articulação distal do artelho). Estas deformidades, embora características, não são patognomônicas.

Quanto ao envolvimento do joelho, caracteriza-se pela formação de grandes derrames e cistos sinoviais – particularmente o chamado cisto de Baker, que pode se estender para a fossa poplítea, panturrilha e face posterior da coxa. O eventual rompimento pode causar quadro clínico semelhante à trombose venosa.

A AR também acomete o esqueleto axial, particularmente a articulação atlantoaxial. A frequência do envolvimento da coluna cervical varia entre 17 e 86%, dependendo da seleção de pacientes, da técnica e dos critérios radiológicos empregados. Quadros de compressão medular e mesmo morte súbita são observados como consequência principalmente da subluxação atlantoaxial. O envolvimento da coluna lombar e sacroilíaca é muito raro.

A articulação temporomandibular é comprometida em mais de 50% dos pacientes, tornando difícil a mastigação, e pode ser causa de dor referida no ouvido médio e na garganta. Artrite da articulação cricoaritenóidea pode levar à rouquidão e raramente à obstrução grave das vias áereas superiores. A artrite esternoclavicular ocorre em até 30% dos pacientes.

Manifestações extra-articulares[9,22]

As manifestações extra-articulares podem ocorrer em até 40% dos pacientes e afetar pele, tecido subcutâneo, olhos, pericárdio, coração, pulmões e pleura, sistema nervoso central e periférico, baço e fígado, vias aéreas superiores e inferiores. Sintomas gerais de febre e emagrecimento também podem ser identificados, assim como a associação de uma anemia de doença crônica. São fatores de risco para estas manifestações: FR positivo, HLA-DRB10401, doença articular grave com incapacidade precoce e tabagismo.

- Pele e subcutâneo: nódulos subcutâneos são observados em 30% dos pacientes. Vasculites cutâneas, incluindo lesões periungueais, úlceras cutâneas, pioderma gangrenoso e eritema palmar, assim como quadros mais graves com isquemia, necrose e perda tecidual também são descritos.
- Olhos: o achado mais comum é a ceratoconjuntivite *sicca*, observada em 10 a 35% dos pacientes. Episclerite, esclerite e nódulos coroides e retinianos também são relatados.
- Coração e pericárdio: pode ocorrer derrame pericárdico subclínico, raramente causando tamponamento. Miocardite, nódulos no sistema de condução e vasculite coronariana também são referidos. Na atualidade, está amplamente reconhecido o aumento da incidência de doenças cardiovasculares nos pacientes reumatoides, sendo a doença coronariana uma das principais causas de morte prematura nestes pacientes.
- Pulmão: pode ser afetado por doença pleural (mais comum e com evolução favorável), nodulose pulmonar, fibrose intersticial e bronquiolite obliterante.
- Sistema nervoso central e periférico: neuropatias periféricas por compressão (p. ex., túnel do carpo), compressão medular por subluxação C1-C2, mononeurites múltiplas por vasculite do *vasa nervorum* e, raramente, vasculite de sistema nervoso central.
- Baço e fígado: síndrome de Felty – esplenomegalia, febre, neutropenia e úlcera de membros inferiores podem ocorrer durante a evolução da AR.
- Vias aéreas superiores: rouquidão por acometimento das cricoaritenóideas, nódulos reumatoides.
- Anemia: achado comum e com múltiplas causas, desde sangramentos por uso crônico de AINH e depleção de ferro até anemia de doença crônica.

História clínica[21-24]

A história clínica da AR é variável, acreditando-se que existam pacientes com evolução benigna em um padrão mono ou oligocíclico, correspondendo a cerca de 25% dos doentes; pacientes com evolução policíclica com períodos de melhora e piora, mas sempre progressivos (cerca de 50 a 65%) e, finalmente, o padrão agressivo, sempre com piora clínica, evoluindo com rapidez para a deformidade e a perda funcional, correspondendo a cerca de 15 a 25% dos portadores de AR.

Em termos de evolução, entre 15 e 25% dos pacientes com diagnóstico recente requerem artroplastia por destruição articular em um prazo de 5 anos. Após 10 anos de doença, mais de 50% dos pacientes sofrem incapacidade significativa, e decorridos 15 anos, apenas 40% são considerados aptos para o trabalho.

Mesmo em pacientes com doença identificada e tratada precocemente (até 12 semanas), observa-se, no seguimento de 3 anos, erosões em cerca de 64% destes. Essa evolução é determinada principalmente por fatores "constitucionais" da doença, que conferem pior prognóstico a determinado subgrupo de pacientes.

A identificação de fatores de risco determinantes de pior prognóstico é de grande utilidade em termos de planejamento terapêutico e instituição de tratamento mais agressivo. São considerados fatores de pior prognóstico:

- FR: a positividade do FR tem sido associada tanto ao aparecimento de erosões ósseas no primeiro ano de

doença quanto à piora funcional maior, comparando-se aos pacientes com FR negativo, além de taxa menor de remissão em 3 anos nos pacientes com artrite inicial (menos de um ano de evolução). A mortalidade nos pacientes soropositivos também é maior (cerca de 6 vezes mais que nos negativos), e as manifestações extra-articulares são mais comuns. Todos os tipos de FR estão envolvidos, porém os da classe IgA estariam mais associados com o desenvolvimento de erosões em doença inicial ou já persistente.

- Atividade inflamatória persistente: estudos demonstram que a atividade inflamatória persistente, mensurada por meio de índices compostos específicos como o DAS 28 (*disease activity score*: exame de 28 articulações, VHS e avaliação global da doença pelo paciente), está relacionada à maior progressão radiológica mesmo em pacientes que iniciam precocemente o tratamento[23].
- Epítopos compartilhados: muitos estudos têm mostrado valor prognóstico para os epítopos compartilhados dos alelos do HLA-DRB1*04, a progressão radiológica e a persistência de sintomas. Contudo, a literatura ainda é conflitante.
- Alterações funcionais e radiológicas: vários estudos têm demonstrado que a avaliação funcional basal, medida pelo HAQ (*Health Assessment Questionnaire*)[25], seria o melhor preditor de futuros danos e perdas funcionais. Erosões na radiografia inicial também são preditores de futura piora radiológica e funcional.
- Idade e sexo: a idade de início da artrite parece influenciar o desfecho funcional do paciente, mas não o radiológico. Quanto ao impacto do sexo no prognóstico da AR, vários estudos têm relatado prognóstico pior para mulheres em termos de função e dano radiológico. Maiores taxas de remissão são referidas em homens.
- Fumo: vários trabalhos têm identificado o tabagismo como um fator de risco para o desenvolvimento da AR, também para pior evolução radiológica (diretamente relacionado à carga tabágica) e alta incidência de manifestações extra-articulares.
- Anti-CCP: os autoanticorpos contra peptídeos citrulinados (ACPA = *anti-citrullinated peptide antibodies*), assim como o FR, são fatores de grande impacto no prognóstico da AR, associados a maior gravidade, dano articular e perda funcional[26].

Diagnóstico/exames complementares

O diagnóstico da AR é clínico. Exames laboratoriais e radiografias complementam uma história clínica bem feita e o exame físico articular. Em 1987, procurando maior homogeneidade em estudo e trabalhos envolvendo esta doença, o American College of Rheumatology (ACR)[27] elaborou critérios de classificação da AR que podem também servir de guias para o diagnóstico, uma vez que resumem as manifestações mais características da doença. O diagnóstico de AR deve ser considerado quando 4 dos 7 critérios enumerados no Quadro 2 são preenchidos.

Quadro 2. Critérios de classificação da artrite reumatoide[19]

Rigidez matinal	Rigidez articular ou periarticular matinal; duração mínima de 1 hora até melhora máxima
Artrite de três ou mais regiões articulares	Artrite de pelo menos três das 14 regiões seguintes observadas, simultaneamente, pelo médico: interfalangianas proximais das mãos, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangianas direitos e esquerdos
Artrite das articulações das mãos	Pelo menos uma área ou região com edema na mão: punhos, metacarpofalangianas ou interfalangianas proximais
Artrite simétrica	Artrite simultânea, bilateral na mesma região, sendo que o acometimento das metacarpofalangianas, interfalangianas proximais e metatarsofalangianas não precisa de simetria absoluta
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutâneos em proeminências ósseas, faces extensoras ou periarticulares observados pelo médico
Fator reumatoide sérico	Determinação no soro do paciente de títulos anormais de fator reumatoide
Alterações radiográficas	Erosões ou osteopenia periarticular importante na radiografia de mãos e punhos

Particularmente em pacientes com menos de 1 ano de evolução dos sintomas, sabe-se que estes critérios apresentam baixa sensibilidade, dificultando o diagnóstico precoce da doença[28]. Para corrigir essa limitação, em 2010, houve uma iniciativa entre as entidades europeia e norte-americana de reumatologia que buscou estabelecer critérios com maior sensibilidade para diagnóstico de doença inicial[29]. Essa necessidade veio ao encontro dos conceitos de tratamento precoce para prevenção de danos articulares irreversíveis. Os critérios baseiam-se em um sistema de pontuação de alterações clínicas e laboratoriais, conforme especificado no Tabela 1, cuja soma igual ou superior a 6 pontos direciona para o diagnóstico de AR. Os critérios devem ser aplicados somente em pacientes que apresentem artrite em pelo menos uma articulação, não explicada por outras causas.

Os critérios devem ser aplicados em pacientes que apresentam ao menos uma artrite avaliada por especialista, sem outra etiologia aparente. Uma soma de pontos maior ou igual a 6 sugere diagnóstico de AR.

Autoanticorpos

Fator reumatoide

O FR é um autoanticorpo encontrado em cerca de 70 a 80% dos pacientes com AR, geralmente uma imunoglobulina IgM (podendo ser também das classes IgA, IgG e IgE) dirigida contra a fração constante (Fc) de outro anticorpo da classe IgG.

A sensibilidade deste teste é de 74 a 80% e a especificidade é de 65 a 96%. Pode ser positivo, frequentemente

Tabela 1. Critérios EULAR/ACR, 2010[28,29]

Articulações (0-5)	Pontos
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações	2
4-10 pequenas articulações	3
> 10 articulações (ao menos 1 pequena articulação)	5
Autoanticorpos (0-3)	
FR negativo E ACPA negativo	0
FR positivo baixo OU ACPA positivo baixo	2
FR positivo alto OU ACPA positivo alto	3
Duração dos sintomas (0-1)	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
Provas inflamatórias (0-1)	
PCR normal E VHS normal	0
PCR anormal OU VHS abnormal	1

FR = fator reumatoide, ACPA = *anti-citrullinated peptide antibodies*; VHS = velocidade de hemossedimentação.

de forma transitória e em títulos baixos, em indivíduos normais (1,5 a 3% da população, atingindo 40% em alguns estudos), sobretudo em idosos e mulheres. Em títulos mais elevados, é detectado em grande número de patologias (Tabela 2)[9,18].

Tabela 2. Positividade do fator reumatóide em diferentes doenças

Doenças reumáticas	Frequência (%)
Lúpus eritematoso sistêmico	15-35
Síndrome de Sjögren	75-95
Esclerose sistêmica	20-30
Dermato/polimiosite	5-15
Crioglobulinemia mista	40-100
Doença mista	50-60
Doenças pulmonares	
Sarcoidose	3-33
Fibrose pulmonar	10-50
Silicose	30-50
Asbestose	30
Doenças infecciosas	
Endocardite bacteriana	25-50
Tuberculose	8
Sífilis	13
Hanseníase	5-58
Doenças parasitárias	20-90
Infecções virais	15-65
Outras	
Cirrose biliar primária	45-70
Neoplasias	5-25

Anticorpos antipeptídeos (anti-CCP)

Os anti-CCP constituem um grupo de autoanticorpos que reconhecem, como antígenos peptídios, proteínas ricas em citrulina[26].

São detectados atualmente por ELISA, com a utilização de peptídios sintéticos cíclicos como antígenos (anti-CCP). Este teste é moderadamente sensível para a AR, 41 a 80%, dependendo da população estudada, e considerado altamente específico (90 a 98%) para o diagnóstico.

Quando FR e anti-CCP estão presentes, acredita-se que a especificidade para o diagnóstico de AR seja de cerca de 99,5%. Em artrites iniciais, a sensibilidade deste teste para identificar AR oscila entre 25 e 52%[1,26].

Quanto ao valor prognóstico, a maioria dos estudos aponta o anticorpo como fator de risco para doença com pior prognóstico[23,24,26,29,30].

Métodos de imagem

Radiografia

As alterações radiográficas na AR incluem aumento das partes moles periarticulares, osteopenia periarticular, redução dos espaços articulares, erosões marginais, subluxações e anquilose óssea, com distribuição simétrica. As radiografias são complementos essenciais para o diagnóstico e o acompanhamento da evolução da doença (Figura 6)[31]. É sempre necessária a realização de radiografias das mãos e dos pés[31,32]. Inúmeros estudos já demonstraram que o acometimento das mãos reflete de forma adequada o comprometimento de outras articulações e a gravidade da doença. Quanto aos pés, tem sido observado que 11 a 17% dos pacientes com doença inicial apresentam erosões apenas nas articulações dos pés.

Na doença inicial, recomenda-se uma avaliação basal no momento do diagnóstico e outra depois de 6 meses, para avaliar o aparecimento de erosões ou perda do espaço articular, que indicariam necessidade de medicação mais agressiva. A partir deste momento, recomendam-se exames anuais. É importante salientar que, dentro dos primeiros 2 anos, 70% dos pacientes apresentam erosões ao exame radiográfico[31,32]. Diante de uma doença controlada, sem atividade inflamatória, pode-se diminuir a frequência da avaliação radiográfica.

A coluna cervical deve ser avaliada periodicamente (em perfil neutro, flexão e extensão máximas) para afastar possíveis subluxações de C1-C2, que podem evoluir de forma assintomática (Figura 7).

Ultrassonografia e ressonância magnética[33-37]

Estas duas técnicas começam a ser utilizadas na tentativa de identificar, o mais precocemente possível, erosões e sinovites. Ambas são mais sensíveis que o exame clínico e a radiografia simples, destacando-se a ressonância magnética (RM), pela alta sensibilidade e possível valor prognóstico das lesões (edema ósseo seria preditor de evolução para erosão) e a ultrassonografia (US), pela praticidade, baixo custo e caráter dinâmico.

A US é um exame particularmente útil no diagnóstico precoce das artropatias inflamatórias, bem como na caracterização de doença erosiva. Diferentes articulações podem ser examinadas em uma mesma sessão, possibilitando ainda uma avaliação dinâmica das estruturas articulares. Em pacientes com AR precoce, média de 5,5 meses, a US detecta 6,5 vezes mais erosões que a radiografia. Além das erosões, a US pode detectar inflamação articular tanto pelo modo B (escala de cinza que permite a observação do volume sinovial e derrame articular) como pelo sinal de Power Doppler, que reflete fluxo sanguíneo em vasos de pequeno calibre.

■ **Figura 6.** Alterações típicas da AR encontradas nas radiografias de pés e mãos.

Diagnóstico diferencial (Quadro 3)

O diagnóstico diferencial engloba toda a gama de diagnósticos possíveis de uma poliartrite. Inclui quadros infecciosos crônicos, como uma doença gonocócica disseminada, hepatites virais crônicas e outras doenças autoimunes[9,18].

A faixa etária do paciente é um dado importante para o diagnóstico. Por exemplo, pessoas idosas podem ter osteoartrose nodal de mãos com características muito inflamatórias. Mulheres jovens em idade fértil são mais propensas aos quadros de autoimunidade, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren etc., ou doenças infecciosas. No entanto, para todos estes casos de poliartrites, existem características marcantes de cada doença que, reveladas durante anamnese, exame físico e exames complementares, permitem o diagnóstico correto.

Diagnóstico inicial

O diagnóstico deve ser feito o mais cedo possível, preferencialmente dentro de 12 semanas desde o início dos sintomas, e não aguardar o preenchimento dos critérios de classificação da ACR, existindo mesmo a recomenda-

■ **Figura 7.** Subluxação atlantoaxial identificada por radiografia de coluna cervical; método sensibilizado pela flexoextensão máxima.

Quadro 3. Diagnósticos diferenciais mais frequentes
1. Osteoartrose nodal: ocorre em idosos, mais comumente mulheres, atinge as interfalangeanas proximais das mãos como na AR, porém, caracteristicamente, acomete as interfalangeanas distais, com rigidez matinal menor que 60 minutos. Fator reumatoide pode ser positivo em até 5% da população idosa normal e as provas inflamatórias são normais
2. Lúpus eritematoso sistêmico: ocorre mais comumente em mulheres jovens, em idade fértil. É um quadro complexo, que pode afetar vários órgãos e sistemas. A paciente pode apresentar alopecia, fotossensibilidade, lesões de pele em asa de borboleta e em áreas fotoexpostas, hematúria e/ou proteinúria, pleurites e pericardites, acometimento de sistema nervoso central e poliartrite não erosiva com deformidades redutíveis. Fator antinúcleo positivo em 95% das pacientes e fator reumatoide (FR) em 20 a 30% dos casos. Provas inflamatórias normalmente alteradas
3. Síndrome de Sjögren primária: 90% dos pacientes são mulheres com cerca de 50 anos, com quadro de poliartrite, em geral não erosiva ou deformante, associado a sintomas de olhos e boca secos, pois esta doença afeta a secreção das glândulas exócrinas, particularmente as lacrimais e as salivares. O fator antinúcleo (FAN) é positivo em 70 a 90% dos casos, anti-Ro positivo em 70%, anti-La em 50% e FR em 80 a 95% dos pacientes
4. Miosites inflamatórias: polimiosite ou dermatomiosite, mais comum em mulheres nas idades de 10 a 15 anos e 45 a 55 anos, podem cursar com poliartrite não erosiva. Entretanto, vêm acompanhadas de sinais e sintomas de fraqueza muscular proximal ou lesões de pele típicas. FAN positivo em 50 a 80% e FR em 5 a 10%
5. Doenças infecciosas crônicas: podem cursar com poliartrite crônica, devendo-se sempre solicitar sorologias para hepatite e outras viroses na investigação inicial de uma poliartrite com pouco tempo de evolução. Rubéola e Parvovírus B 19 também podem mimetizar a AR inicial. Deve-se suspeitar de doença gonocócica disseminada diante de mulheres em idade fértil, múltiplos parceiros e com tenossinovites generalizadas
6. Artrite psoriásica: poliartrite semelhante à da AR, pode estar presente em 15 a 25% dos casos de psoríase com manifestação articular, embora a forma oligoarticular e axial sejam as mais comuns. Na artrite psoriásica poliarticular sempre se observa alguma assimetria nas artrites, acometimento das interfalangeanas distais mais frequentes, envolvimento das unhas, dedos em salsicha, ausência de FR e, precocemente, mais erosões
7. Condrocalcinose DRE-*like*: doença de depósito de pirofosfato de cálcio intra-articular que pode ter uma forma AR *like* (5%), FR positivo em 10%. O diferencial se faz com a pesquisa de cristais de pirofosfato no líquido sinovial e depósitos desses cristais visíveis nas radiografias de mãos, bacia etc.

ção que qualquer artrite não traumática, persistente, seja encaminhada ao reumatologista. Um quadro de artrite inicial pode ser considerado uma emergência médica, acreditando-se que quanto mais cedo é realizado o diagnóstico, mais cedo e adequado é o tratamento, mais rápido o controle da inflamação e melhor o prognóstico[28,38,39].

Tratamento

As metas do tratamento da AR são o controle da dor, a redução da inflamação, a proteção e a preservação das estruturas articulares, evitando deformidades e controle de envolvimento sistêmico. O controle da doença evita a perda funcional e de qualidade de vida. Nenhuma das intervenções terapêuticas é curativa e muitas geram efeitos colaterais significativos que devem ser minimizados.

Anti-inflamatórios não hormonais

Em fases ativas da doença, os pacientes com AR geralmente precisam de doses plenas de AINH por tempo relativamente longo (semanas), que devem ser reduzidas ou interrompidas em caso de controle da doença. Deve-se ter especial atenção para evitar efeitos colaterais, sobretudo gastrointestinais e cardiovasculares, sendo de maior risco os pacientes com idade avançada, em uso de corticosteroides ou anticoagulantes orais, história de úlcera gastrointestinal, hipertensão arterial e insuficiência renal. O uso concomitante de terapia inibidora de bomba de prótons é recomendado.

Corticosteroides

Devem ser utilizados em doses baixas a moderadas (≤ 10 mg/dia) no controle da dor e do processo inflamatório articular enquanto se aguarda a ação das drogas modificadoras do curso da doença – terapia de ponte. O uso prolongado e como medicação única ou de base deve ser evitado, visto que tem um perfil de efeitos adversos graves, embora tenha efeito sobre a prevenção de dano articular. O uso em doses maiores (pulsoterapia intravenosa ou doses orais de 0,5 a 1 mg/kg/dia) pode ser requerido em caso de manifestações sistêmicas graves, como vasculite reumatoide. Em caso de uso prolongado, recomenda-se prevenção de osteoporose, com o emprego de cálcio, vitamina D e bisfosfonatos[40]. O corticosteroide intrarticular pode promover alívio sintomático transitório em casos de mono ou oligoartrites persistentes.

Agentes modificadores do curso da doença

São as medicações de base[40-44] que interferem nos mecanismos da doença, com alteração do curso clínico, muitos com comprovação da redução do dano radiográfico e estrutural, preservando a integridade e a função articulares. Eles auxiliam o controle da doença no longo prazo, melhorando a evolução. O benefício do tratamento com agentes modificadores do curso da doença (AMCD) ocorre semanas a meses após o uso.

O uso de AMCD deve ser iniciado o mais rapidamente possível, já nas fases iniciais da doença, a fim de obter melhor controle (incapacidade, dor, escores articulares,

VHS) e evitar alterações radiológicas/estruturais, que possa evoluir para deformidades. Essas alterações ocorrem de forma rápida, geralmente nos primeiros 2 anos de doença, e o encaminhaminhamento para reumatologista e o início rápido de tratamento com AMCD têm sido recomendados (entre 6 e 12 semanas)[40,41,45,46].

Atualmente, existem muitas medicações disponíveis para o tratamento da AR e um plano de tratamento costuma ser traçado para cada paciente. Como diretrizes básicas, os consensos internacionais[42], brasileiro[43] [e o protocolo clínico de diretrizes terapêuticas (PCDT) do Ministério da Sáude[44] para o tratamento da AR] preconizam iniciar o tratamento com AMCD sintética, por até 6 meses, com acompanhamento frequente no início para controle de atividade (Figura 8).

AMCD sintéticos convencionais

Metotrexato

É um agente que age na síntese *de novo* das purinas e pirimidinas, com ação antiproliferação de linfócitos e efeitos anti-inflamatórios. É parte da estratégia inicial de tratamento da AR, sendo o AMCD mais usado e estudado nessa doença[51,54], tanto em monoterapia como em associação a outros medicamentos. Tem resposta sustentada, efeito poupador de corticosteroide, bloqueia a progressão das lesões radiográficas e é considerado padrão para o tratamento da AR[28,40,45].

Estudos observacionais mostram que o MTX tem menos interrupção por efeitos colaterais que outros AMCD e que sua associação com biológicos pode ser superior a dos biológicos com outros AMCD. A estratégia recomendada é de iniciar com 15 mg/semana via oral (VO), com escalonamento rápido (5 mg/mês) até 25 a 30 mg/semana, pois há melhor resposta (eficácia) e maior taxa de retenção se usado em doses mais altas (25 mg/semana) e com rápido escalonamento (5 mg/mês)[55]. Entretanto, doses maiores também levam à maior toxicidade. O uso de ácido fólico (1 a 2 mg/dia) ou folínico (2,5 a 5 mg/semana) ajuda a prevenir efeitos colaterais de mucosa e gastrointestinal, assim como a toxicidade hepática sem alterar eficácia[56,57]. Também pode ser usado por via subcutânea ou intramuscular, sempre em doses semanais.

Os efeitos colaterais mais frequentes são intolerância gastrointestinal (náuseas, mucosite, úlceras orais), hepatotoxicidade, mielotoxicidade, suscetibilidade a infecções e toxicidade pulmonar (pneumonite). As contraindicações são hipersensibilidade ao MTX, insuficiência renal (ClCr < 50 mL/minuto ou diálise), insuficiência hepática ou doença hepática crônica ativa, etilismo, gravidez, lactação, citopenias e infecção ativa.

1ª etapa	AMCD sintética convencional 3 meses: metotrexato em doses plenas ou leflunomida, sulfassalazina, antimalárico +3 meses: troca ou associação de AMCDs sintéticas convencionais*
2ª etapa	1º biológico Após 6 meses: 1º biológico em associação com AMCD sintética convencional, preferencialmente metotrexato‡ 1º biológico anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe), abatacepte ou tocilizumabe
3ª etapa	2º biológico Troca entre biológicos: dependendo do padrão de resposta ao 1º biológico (em caso de uso de agentes anti-TNF), considerar manter ou trocar o mecanismo de ação.

Figura 8. Resumo das etapas de tratamento da AR, conforme recomendações internacionais[42] e nacionais[43,44].

*Pode ser feita a troca ou a associação de AMCD (terapia combo ou combinada), como a terapia tripla (associação de metotrexato, sulfassalazina e antimalárico) ou a combinação muito usada no Brasil de metotrexato e leflunomida. De uma forma geral, a terapia combinada (terapia tripla ou combinação com TNF-alfa) leva a respostas mais rápidas e menos dano radiográfico ao fim de 2 anos)[47-51].

†Pode também haver indicação de biológico logo após falha de metotrexato em caso de franca atividade de doença, com grande número de articulações com dor e edema e características de pior prognóstico (limitação funcional grave, doença sistêmica, altos títulos de FR ou anti-CCP ou dano articular precoce)[42,52,53].

‡Idealmente, o biológico deve ser associado a um AMCD sintético, preferencialmente o metotrexato, mesmo em caso de falha prévia. Em caso de contraindicação, considerar associação com outro AMCD sintético ou uso em monoterapia. Associação de biológicos é contraindicada[42,44].

Leflunomida

Age na síntese *de novo* das pirimidinas, com ação antiproliferação de células T e mononucleares. Ela melhora a atividade de doença, a qualidade de vida e reduz a progressão radiológica em pacientes com AR[58]. Em ensaios clínicos com doses subótimas de MTX, é comparável ao MTX e à sulfassalazina em termos de eficácia e segurança. É uma alternativa ao uso do MTX em caso de contraindicação ou intolerância, tanto em monoterapia como em associação com biológicos. Também pode ser usada em combinação com MTX, com atenção especial para o monitoramento da segurança da associação, pois possui um perfil de toxicidade muito semelhante ao do MTX, principalmente sintomas gastrointestinais, hepato e mielotoxicidades. Também pode raramente causar pneumonite intersticial. Neuropatia periférica, parestesias, cefaleia e vertigem também são descritas.

São contraindicações: hipersensibilidade à leflunomida, mulheres em idade fértil sem uso de contraceptivos, gestação, amamentação, alcoolismo, hepatite viral crônica, doença hepática crônica ativa, citopenias e infecção ativa. Em caso de intoxicação ou desejo de engravidar, deve-se fazer uso de colestiramina (8 g a cada 8 horas) ou carvão ativado (50 mg a cada 6 horas), por 11 dias, seguido da medida sérica do metabólito ativo (teriflunomida), que deve estar menor que 0,02 mg/mL em duas ocasiões com 14 dias de intervalo.

Sulfassalazina

Age por meio de seus principais metabólitos, a sulfapiridina e o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), e tem ações

moduladoras sobre os linfócitos B e T e várias outras células inflamatórias[59]. Pode ser usada como alternativa ao MTX em caso de contraindicação ou intolerância, em monoterapia, ou em associação com MTX e antimalárico (tripla terapia) ou leflunomida.

A eficácia foi comprovada em vários estudos controlados com placebo. Duas grandes metanálises indicam que é tão efetiva quanto o MTX e superior aos antimaláricos e à azatioprina. Em ensaios clínicos com doses subótimas de MTX, é comparável ao MTX e à leflunomida em termos de eficácia e segurança. Controla a atividade da doença, melhora a qualidade de vida e pode evitar a progressão radiográfica.

Os principais efeitos colaterais são gastrointestinais. Pode haver oligospermia aparentemente reversível. São contraindicações hipersensibilidade à sulfassalazina, sulfas ou salicilatos, portadores de porfiria e obstrução de aparelho digestivo ou genitourinário.

Antimaláricos: difosfato de cloroquina ou hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina é a droga de escolha, pela menor toxicidade, e ambas foram eficazes na melhora clínica e laboratorial da AR. Agem interferindo no processamento de antígenos por meio da elevação do pH de lisossomas e alteram a função dos receptores *toll* (TLR)[59,60]. Entretanto, têm baixa eficácia como monoterapia, devendo ser usados isoladamente apenas em casos leves. O uso é mais comum em tripla terapia (associação com MTX e sulfassalazina).

As contraindicações são hipersensibilidade à cloroquina, alterações retinianas e de campo visual, uso de longo prazo em crianças, miastenia grave, psoríase, porfiria e pacientes com doenças otológicas. É recomendável o acompanhamento com campimetria visual inicial e anual depois de 5 anos. Caso exista algum fator de risco, fazer acompanhamento anual desde o início.

Outros AMCD sintéticos convencionais

Outros AMCD sintéticos menos usados são: ciclosporina A, azatioprina e ciclofosfamida. Atualmente, são mais utilizados em pacientes com quadro sistêmico, como vasculites, doença pulmonar e outras situações especiais.

AMCD sintéticos contra alvo específico

Tofacitinibe[61,62]

É o único AMCD sintético contra alvo específico disponível no Brasil, com bula aprovada recentemente, mas ainda não incluído no protocolo clínico de diretrizes terapêuticas e não disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Foi desenvolvido recentemente e dirigido contra a enzima janus quinase (JAK), que desempenha papel importante no processo inflamatório da AR. Está indicado para o tratamento da AR com atividade moderada ou grave, com resposta inadequada ou intolerância ao MTX. Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com MTX ou outro AMCD não biológico. Pode aumentar o risco de infecções graves, incluindo infecções oportunistas (tuberculose, infecções fúngicas e virais), aumentar os níveis de colesterol e enzimas hepáticas e provocar citopenias (anemia, neutropenia e linfopenia). Há descrições de aparecimento de linfomas e outros tumores sólidos (risco incerto) e perfurações gastrointestinais. Há interação medicamentosa com inibidores ou indutores das enzimas citocromo 450 CYP3A4 e CYP2C19, que podem exacerbar ou reduzir a ação do tofacitinibe.

As contraindicações são hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infecções ativas, disfunção hepática grave, citopenias pré-tratamento (contagem de linfócitos $< 500/mm^3$, contagem de neutrófilos $< 1.000/mm^3$ ou hemoglobina < 9 g/dL), gravidez (classe C), lactação ou mulhres em idade fértil sem uso de anticoncepcionais (Quadro 4).

Agentes biológicos (Quadro 5)

Os agentes biológicos são uma nova geração de medicamentos desenvolvidos e direcionados contra moléculas de superfície celular ou citocinas secretadas no espaço extracelular. Consistem basicamente em anticorpos monoclonais ou antagonistas de receptores. Atualmente, existem vários mecanismos de ação disponíveis, e a escolha do tratamento específico ou a sequência de uso de biológicos em caso de falha ao primeiro vai depender de uma série de fatores, como os mecanismos de ação, a meia-vida, a via e a frequência de administração, a possibilidade de monoterapia, o perfil de efeitos colaterais/segurança, as contraindicações e a experiência do profissional. Aqui serão abordados apenas os medicamentos atualmente disponíveis no Brasil.

Agentes com ação antifator de necrose tumoral (TNF)[63-67]

Tem como alvo o TNF, citocina pró-inflamatória francamente ligada à fisipatologia da AR. Atualmente existem 5 drogas no Brasil: infliximabe, etarnecepte, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol. São as medicações biológicas com maior experiência de uso mundialmente e têm resposta terapêutica rápida e mantida.

O principal efeito colateral desse grupo de agentes é a maior suscetibilidade para infecções, tanto por germes comuns, como por germes intracelulares atípicos (tuberculose, infecções fúngicas, virais)[68]. Pelo risco de desencadear tuberculose ativa em pacientes com tuberculose latente, deve ser checada a história de contato prévio e se solicitar radiografia de tórax e teste de contato (intradermorreação ao PPD ou teste de liberação de interferon com desafio imunológico a antígenos do bacilo – IGRA). Pacientes com diagnóstico de tuberculose latente (radiografia suspeita, teste de contato ou história de contato positivos) devem receber profilaxia com isoniazida por 6 meses[69]. Após 1 mês de profilaxia, a medicação anti-TNF já pode ser aplicada.

Pode exacerbar hepatite fulminante em pacientes com hepatite B crônica e aumentar a incidência de neoplasias de pele não melanoma. Pode descompensar quadros de insuficiência cardíaca congestiva e há risco de indução de sín-

Quadro 4. Agentes modificadores do curso da doença (AMCD) sintéticos convencionais e dirigidos contra alvo específico utilizados no tratamento da artrite reumatoide

Medicação	Dose	Uso	Exames de controle
AMCD sintéticos convencionais			
Metrotrexato	7,5 a 25-30 mg/semana	VO/IM/SC	Rastreamento infeccioso contínuo. Hemograma, provas de função hepática (AST e ALT), creatinina a cada 1-3 meses
Leflunomida	20 mg/dia	VO	Rastreamento infeccioso contínuo. Hemograma, provas de função hepática (AST, ALT), creatinina a cada 1-3 meses
Sulfassalazina	2-4 g/dia divididos em 2-4 doses	VO	Rastreamento infeccioso contínuo. Hemograma completo e provas hepáticas a cada 1-3 meses
Antimaláricos: Difosfato de cloroquina Hidroxicloroquina	3-4 mg/kg/dia (250 mg/dia) 6 mg/kg/dia (400 mg/dia)	VO	Rastreamento infeccioso contínuo. Exame oftalmológico inicial, anual após 5 anos e/ou se fatores de risco (idade avançada, insuficiência renal ou hepática, doença retiniana prévia)
Azatioprina	1-3 mg/kg/dia	VO	Rastreamento infeccioso contínuo. Hemograma completo, provas de função hepática (AST e ALT), fosfatase alcalina, a cada 1-3 meses
Ciclosporina	2,5 mg/kg/dia, até 5 mg/kg/dia em 2 tomadas	VO	Rastreamento infeccioso contínuo. Pressão arterial, função renal, creatinina antes do início e a cada 1-3 meses
AMCD sintéticos contra alvo específico			
Tofacitinibe	5 mg 2 vezes/dia	VO	Rastreamento infeccioso contínuo. Fazer rastreamento para tuberculose pré-tratamento. Se positivo: profilaxia com isoniazida por 6 meses. Hemograma completo e avaliação da função renal e hepática periódica (1-3 meses)

dromes desmielinizantes centrais (esclerose múltipla, neurite ótica). É de categoria B na gestação. Recomenda-se atualizar cartão vacinal antes do início do tratamento.

Rituximabe[70]

É um anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino) anti-CD20. O CD20 é um marcardor de linfócitos B, os quais são responsáveis por múltiplas funções na fisiopatologia da AR (apresentação de antígenos, estimulação de línfóticos T, indução de produção de citocinas, produção de autoanticorpos, incluindo FR e anti-CCP, e contribuição para a formação de estruturas linfoides organizadas em sítios de inflamação crônica). Os linfócitos recobertos pelo rituximabe sofrem citotoxicidade mediada por células, por complemento e indução de apoptose. A rápida depleção de linfócitos B dura de 6 a 12 meses e pode causar hipogamaglobulinemia e aumentar a taxa de infecções. É aprovada no Brasil para casos de AR com doença ativa e resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antagonistas de TNF, em combinação com MTX para o tratamento.

Os principais efeitos colaterais são: reações relacionadas à infusão, aumento da taxa de infecções, geralmente por germes típicos, mas com descrição de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e reativação de hepatite B, e citopenias. As contraindicações são hipersensibilidade ao rituximabe ou a proteínas murinas, gravidez, lactação, mulheres em idade fértil sem uso de contraceptivos eficazes durante o tratamento e por até 12 meses após o uso, doença infecciosa ativa. Pacientes com sorologia positiva ou duvidosa para hepatite B devem ser encaminhados para avaliação de infectologista ou hepatologista experiente, para definição de conduta previamente ao tratamento. Atualizar o esquema vacinal pelo menos 4 semanas antes da primeira dose.

Abatacepte[71]

É uma proteína de fusão que consiste do domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico humano (CTLA-4) ligado a uma porção Fc modificada da imunoglobulina humana G1 (IgG1), obtida por meio de engenharia genética. Age impedindo a coestimulação entre linfócitos e células apresentadoras de antígenos pelo bloqueio da interação CD28/CD80-86, enfraquecendo o estímulo imunológico e induzindo tolerância imunológica. Tem aprovação para uso em pacientes com AR ativa, moderada a grave, com falha a um ou mais AMCD sintéticos convencionais ou ao uso de biológicos com ação anti-TNF. Pode ser usado em combinação com AMCD sintéticos convencionais, mas não com outras medicações biológicas.

Os principais efeitos colaterais são reações à infusão, aumento da taxa de infecções e exacerbações em pacientes com DPOC. As contraindicações são hipersensibilidade ao medicamento, gravidez, lactação e mulheres em idade fértil sem uso de contraceptivos eficazes.

Tocilizumabe[72]

É um anticorpo monoclonal humanizado que age contra o receptor da interleucina humana 6 (anti-IL6R), uma citocina pró-inflamatória capaz de induzir a secreção de imunoglobulinas e proteínas de fase aguda, esti-

Quadro 5. Agentes modificadores do curso da doença (AMCD) biológicos utilizados no tratamento da artrite reumatoide

Medicação	Estrutura e mecanismo de ação	Dose	Uso	Cuidados/atenção especial
Agentes anti-TNF				
Infliximabe	Anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF	3-5 mg/kg/dose nas semanas 0, 2, 6 e então a cada 6-8 semanas	EV	Infecções (germes típicos e atípicos: tuberculose, infecções fúngicas, virais). Rastreamento pré-biológico. Pesquisar tuberculose latente pré-tratamento (história de contato prévio, radiografia de tórax e teste de contato). Se um deles for positivo: fazer profilaxia com isoniazida por 6 meses. Pesquisar hepatites virais crônicas antes do início do tratamento. Aumento da incidência de neoplasias de pele não melanoma. Evitar uso da terapia anti-TNF se não houver seguimento livre da malignidade por pelo menos 5 anos. Pode descompensar quadros de insuficiência cardíaca congestiva e há risco de indução de síndromes desmielinizantes centrais (esclerose múltipla, neurite ótica); evitar uso nesses grupos. Categoria B na gestação. Atualizar cartão vacinal antes do início do tratamento
Etanecepte	Proteína de fusão entre um receptor solúvel que bloqueia o TNF e uma porção Fc de imunoglobulina	50 mg/semana	SC	
Adalimumabe	Anticorpo anti-TNF totalmente humano	40 mg a cada 2 semanas	SC	
Golimumabe	Anticorpo monoclonal humano anti-TNF	50 mg a cada 4 semanas	SC	
Certolizumabe pegol	Anticorpo monoclonal anti-TNF humanizado e peguilado, sem porção FC	400 mg nas semanas 0, 2 e 4, seguida por dose de manutenção de 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas	SC	
Outros mecanismos				
Rituximabe	Anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino) anti-CD20 (antilinfócito B)	Ciclos semestrais de 2 aplicações de 1 g com intervalo de 14 dias	EV	Infecções, geralmente por germes típicos. Hipogamaglobulinemia. Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). Pesquisar hepatites virais crônicas antes do início do tratamento. Pacientes com sorologia positiva ou duvidosa para hepatite B devem ser encaminhados para avaliação de infectologista ou hepatologista experiente, para definição de conduta previamente ao tratamento. Atualizar o esquema vacinal pelo menos 4 semanas antes da primeira dose. Categoria C na gestação. Atualizar o esquema vacinal pelo menos 4 semanas antes da primeira dose. Não é indicado como 1ª opção de biológico na AR
Abatacepte	Proteína de fusão entre CTLA-4 e porção Fc modificada de IgG1: anticoestimulação entre linfócitos e células apresentadoras de antígenos pelo bloqueio da interação CD28/CD80-86	Dose de ataque nas semanas 0, 2 e 4, seguida de dose de manutenção a cada 4 semanas. Dose: 500 mg para peso < 60 kg 750 mg para peso de 60 a 100 kg 1 g para peso > 100 kg	EV	Infecções. Risco de exacerbações em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Pesquisar hepatites virais crônicas antes do início do tratamento. Categoria C na gestação. Atualizar o esquema vacinal antes do início do tratamento.
Tocilizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado que age contra o receptor da interleucina humana 6 (anti-IL6R)	8 mg/kg a cada 4 semanas (dose máxima de 800 mg)	EV	Infecções. Risco de diverticulite. Pode induzir a neutropenia, plaquetopenia e aumento de transaminases – evitar em pacientes previamente com essas condições. Pesquisar hepatites virais crônicas antes do início do tratamento. Categoria C na gestação. Atualizar o esquema vacinal antes do início do tratamento.

mular a hematopoiese e direcionar a diferenciação terminal de linfócitos B e T. É indicado no tratamento de AR moderada a grave, isoladamente ou em combinação com MTX ou outro AMCD não biológico, após falha de pelo menos um AMCD, da combinação de AMCD convencionais ou de agente anti-TNF e mesmo em casos virgens de AMCD (não recomendado pelo PCDT).

Os principais efeitos colaterais são reações de hipersensibilidade e aumento da taxa de infecções. As contraindicações são hipersensibilidade ao medicamento, pacientes com infecções ativas, gestação, lactação, citopenias (neutro e plaquetopenia) e hepatotoxicidade prévia.

Referências bibliográficas

1. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2005;4:130-6.
2. Louzada-Junior P, Souza BDB, Acayaba R, Ciconelli R. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatóide no estado de São Paulo, Brasil. Rev Bras Reumatol. 2007;47:84-90.
3. Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology(Panlar) and the Grupo Latinoamericano de Estudo de Artritis Reumatoide (GLADAR) – First Latin American Position Paper on the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis. Rheumatology. 2006;45:ii5-ii22.
4. Gibert M, Balandraud N, Touinssi M, Mercier P, Roudier J, Reviron D. Functional categorization of HLA-DRB1 alleles in rheumatoid arthritis: the protective effect. Hum Immunol. 2003;64:930-5.
5. Tamiya G, Shinya M, Imanishi T, Ikuta T, Makino S, Okamoto K et al. Whole genome association study of rheumatoid arthritis using 27 039 microsatellites. Hum Mol Genet. 2005;14:2305-21.
6. Barton A, Thomson W, Ke X, Eyre S, Hinks A, Bowes J et al. Re-evaluation of putative rheumatoid arthritis susceptibility genes in the post-genome wide association study era and hypothesis of a key pathway underlying susceptibility. Hum Mol Genet. 2008;17:2274-79.
7. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. Nat Genet. 2010;42:508-14.
8. Harris ED. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med. 1990;322:1277-89.
9. Laurindo IMM. Artrite reumatóide. In: Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca, 2006. p.1580-94.
10. McInnes IB, Foo Y, Liew FY. Cytokine networks – towards new therapies for rheumatoid arthritis. Nature Clin Practice Rheumatol. 2005;1:21-39.
11. Mello SBV, Laurindo IMM. Inflamação e reparação tecidual. In: Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca, 2006. p.1571-9.
12. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2001;344:164-9.
13. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature. 2003;423:356-61.
14. Tato CM, Laurence A, O'Shea JJ. Helper T cell differentiation enters a new era: Le Roi est mort; vive le Roi! JEM. 2006;203:809-12.
15. Tsokos, George C. B cells, Begone- B-cell depletion in the treatment of Rheumatoid arthritis. New Engl J Med. 2004;350:2546-8.
16. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010;376:1094-108.
17. Joosten LA, Radstake TR, Lubberts E, van den Bersselaar LA, van Riel PL, van Lent PL et al. Association of interleukin-18 expression with enhanced levels of both interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in knee synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003;48:339-47.
18. Gordon DA, Hastings DE. Clinical features of early, progressive and late disease. In: Klippel JH, Dieppe PA (ed.). Rheumatology. 2.ed. London: Mosby, 1998.
19. Callahan L. The burden of rheumatoid arthritis: Facts and figures. J Rheumatol. 1998;25(suppl):8-12.
20. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. J Rheumatol. 1999;26:1681-5.
21. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared with routine patient care. Br L Rheumtol. 1998;37:1084-8.
22. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. Ann Rheum Dis. 2003;62:722-7.
23. Machold KP, Stamm TA, Nell VPK, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. Rheumatology. 2007;46:342-9.
24. Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA. Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2010;28:114-23.
25. Bosi Ferraz M, Magalhães OL, Araujo PMP, Atra E, Tugwell P. Cross-cultural reliability of the physical ability dimension of the Health Assessment Questionnaire. J Rheumatol. 1990;17:813-7.
26. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2007;146:797-808.
27. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31:315-24.
28. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007;66:34-45.
29. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569-8.
30. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. Rev Bras Reumatol. 2011;51(3):199-219.
31. Fuchs AH, Kaye JJ, Callahan FL, Nance PE, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. J Rheumatol. 1989;16:585-91.
32. van der Heijde DM. Joint erosion and patients with early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1995; 34(suppl2):74-8.
33. Brown AK, Wakefield, RJ, Conaghan PG, Karim, Z, O'Connor PJ, Emery P. New approaches to imaging early inflammatory arthritis. Clinical Exp Rheumatol. 2004;22:S18-25.
34. Bresnihan B, Kane D. Sonography and subclinical synovitis. Ann Rheum Dis. 2004;63:333-4.
35. Wakefield RJ, Gibbon W, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. Arthritis Rheum. 2000;43:2762-70.
36. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. A comparison with dynamic magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum. 2001;44:2018-23.
37. Farrant, JM, O'Connor, PJ, Grainger, AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Part 1: synovitis. Skeletal Radiol. 2007;36:269-79.
38. Keen HI, Emery P. How should we manage early rheumatoid arthritis? From imaging to intervention. Curr Opin Rheumatol. 2005;17:280-5.
39. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recomendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis. 2002;61:290-7.
40. Laurindo IMM, Ximenes AC, Lima FAC, Pinheiro GRC, Battistella LR, Bértolo MB et al. Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. Revista Brasileira de Reumatologia. 2004;44:435-42.
41. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004;364:263-9.
42. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014;73:492-509.
43. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2012;52:152-74.
44. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Artrite reumatoide 2013. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0710_27_06_2013.html.
45. Blom M, van Riel PL. Management of established rheumatoid arthritis with an emphasis on pharmacotherapy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007;21(1):43-57.
46. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J et al. FIN-RACo Trial Group. Delay to instituition of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002;46:894-8.
47. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA; FARR study group. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. Clin Exp Rheumatol. 2006;24:S77-82.
48. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum. 2012;64:2824-35.
49. de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. Ann Rheum Dis. 2013;72:72-8.

50. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ et al. Treatment of rheumatoid artritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2002;46:1164-70.
51. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1999;42:1322-8.
52. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW , Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2009;48:1114-21.
53. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Ronday HK, Seys PEH, Kerstens PJSM et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. Ann Rheum Dis. 2010;69:1333-7.
54. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69:1004-9.
55. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009;68:1094-9.
56. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2001;44:1515-24.
57. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol. 1998;25:36-43.
58. Keen HI, Conaghan PG, Tett SE. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. Expert Opin Drug Saf. 2013;12:581-8.
59. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, vad de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet. 1989;1:1036-8.
60. van den Borne BE, Landewe RB, Rietveld JH, Goei The HS, Griep EN, Breedveld FC et al. Chloroquine therapy in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: the clinical response can be predicted by the low level of acute-phase reaction at baseline. Clin Rheumatol. 1999;18:369-72.
61. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012;367:508-19.
62. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012;367:495-507.
63. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1998;41:1552-63.
64. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med. 1999;340:253-9.
65. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003;48:35-45.
66. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheum. 2008;58: 964-75.
67. Zhou Q, Zhou Y, Chen H, Wang Z, Tang Z, Liu J. The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med. 2014;7:3870-80.
68. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting, MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006;295:2275-85.
69. Mangini C, Melo FAF. Artrite reumatóide, terapia imunossupressora e tuberculose. Rev Bras Reumatol. 2003;43:XI.
70. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MCet al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006;54:2793-806.
71. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory o tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 2005;353:1114-23.
72. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013; 72(4):482-92.
73. Azizi G, Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 Cells in Immunopathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2013;16(3):243-53.
74. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. Nature. 1997;385:729-33.
75. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheum. 1998;41:2196-204.
76. Dinarello CA. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. FASEB J. 1994;8: 1314-25.
77. Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, Grinlinton FM, di Giovine FS, Duff GW. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. Lancet. 1988;2:706-9.
78. Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Pagnin E, Scagliori E, Campana C et al. Co-stimulatory modulation in rheumatoid arthritis: the role of (CTLA4-Ig) abatacept. Autoimmun Rev. 2008;8(1):76-82.
79. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med. 2003;349(20):1907-15.
80. Ostergaard M, Szkudlarek M. Imaging in rheumatoid arthritis – why MRI and ultrasonography can no longer be ignored. Scand J Rheumatol. 2003;32:63-73.
81. Pereira IA, Pereira RMR. Osteoporose e erosões ósseas focais na artrite reumatóide: da patogênese ao tratamento. Rev Bras Reumatol. 2004;44:347-54.
82. Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, Glaccum MB, Otten C, Willis CR et al. TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. J Immunol. 1998;160:943-52.
83. Scher JU. B-cell therapies for rheumatoid arthritis. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2012;70(3):200-3.
84. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. Ann Rheum Dis. 2013;72: 583-9.
85. Weinblatt ME. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1995;34 Suppl 2:43-8.
86. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheum. 2008; 58: 964–975.

Espondiloartrites e Espondilite Anquilosante

Carla Gonçalves Schahin Saad
Júlio Cesar Bertacini de Moraes
Percival Degrava Sampaio-Barros
Célio Roberto Gonçalves

SUMÁRIO

Espondiloartrites

As espondiloartrites constituem um grupo de artropatias inflamatórias que se distinguem das demais pelo envolvimento inflamatório preferencial das inserções ligamentares e tendinosas e das interfaces entre o osso subcondral e a cartilagem articular (entesites). Caracterizam-se por acometimento articular axial de coluna lombossacral e articulações sacroilíacas, além do acometimento periférico assimétrico, em geral oligoarticular, envolvendo membros inferiores com dor em região de fáscia plantar, tendão do calcâneo e/ou calcanhar, podendo envolver outros órgãos, como mucosas, pele, olhos e trato intestinal.

Eram conhecidas como artropatias soronegativas, por serem consideradas variantes da artrite reumatoide, com o diferencial de terem em comum o acometimento da coluna vertebral e a ausência do fator reumatoide IgM clássico. No entanto, a partir dos estudos clínicos e familiares de Wright e Moll e da demonstração do antígeno HLA-B27 na maioria dos casos, esses quadros sindrômicos foram caracterizados como entidades clínicas definidas e independentes, então denominadas espondiloartropatias[1,2].

Em 2009, especialistas do grupo ASAS (*Assessment on SpondyloArthritis International Society*) propuseram a troca do nome do grupo de espondiloartropatias para espondiloartrites, definidas como um grupo de doenças distintas entre si, que têm em comum características clínicas (envolvimento axial inflamatório e/ou artrite periférica) e radiológicas (sacroiliíte e/ou entesopatias), associadas à predisposição genética (HLA-B27)[3,4]. Dentro desse espectro clínico, destacam-se quadros distintos como espondilite anquilosante (EA), artrite psoriásica (APs), artrite reativa (ARe), artrite relacionada a doenças inflamatórias intestinais, como Crohn, retocolite ulcerativa e formas indiferenciadas (Figura 1).

Dados epidemiológicos

Antes consideradas raras, as espondiloartrites estão sendo reconhecidas como muito mais prevalentes. De fato, estudos conduzidos na Europa Ocidental sugerem que, em alguns países, a prevalência seja maior que 1,9%, o que é próximo à prevalência da artrite reumatoide. Aspectos epidemiológicos específicos serão separadamente discutidos conforme as distintas entidades[1,5].

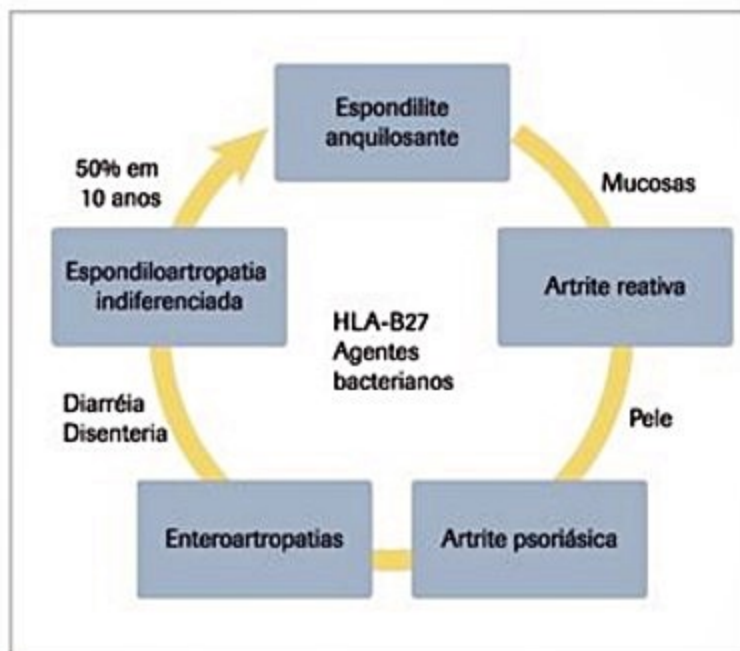



Figura 1. Espectro clínico.

Etiologia e fisiopatologia

As espondiloartrites apresentam etiopatogenia pouco conhecida, porém, mecanismos multifatoriais, como genéticos (interação familiar e HLA-B27), ambientais e infecciosos, parecem estar envolvidos, provavelmente modulando uma resposta imunológica alterada, com a produção de imunocomplexos participantes do processo inflamatório evidenciada por diferentes expressões clínicas. O HLA-B27 (expresso em 7% da população europeia ocidental sadia) pode estar presente em até 80 a 90% dos casos de EA, mas é baixo (35 a 75%) nas espondiloartropatias enteropáticas. Há aumento das populações de macrófagos, linfócitos T e de citocinas (interleucinas-1-alfa, fator de necrose tumoral alfa e interferon-alfa) na articulação envolvida, podendo contribuir para a manutenção do processo inflamatório, a evolução para erosões ósseas, a calcificação ligamentar, a deformidade articular e a anquilose óssea. Interação com antígenos bacterianos em hospedeiros geneticamente predispostos foi comprovada nos trabalhos de Verna-Wright, enquanto na artrite psoriásica, a ocorrência de trauma, como estresse emocional ou psicológico, pode estar presente como gatilho para iniciar o quadro clínico[1,6-8].

Quadro clínico

Os achados mais frequentes das espondiloartrites são:

- Envolvimento de articulações sacroilíacas e da coluna lombar.
- Artrite periférica assimétrica de grandes articulações dos membros inferiores.
- Ausência do fator reumatoide no soro.
- Envolvimento de ênteses (inserção ligamentar, cartilagens, cápsulas ligamentares, podendo ocorrer erosões ósseas e deposição de osso reativo, levando à formação de esporões).
- Envolvimento extra-articular: olhos, valvas aórticas, pele, parênquima pulmonar, uretra.
- Agregação familiar, com positividade para HLA-B27.

Na história clínica, o paciente clássico com espondiloartrite é o indivíduo do sexo masculino, jovem, que apresenta dor lombar de caráter inflamatório, pior em repouso e pela manhã, rigidez matinal associada à dor e edema de articulações de membros inferiores, muitas vezes com envolvimento de ênteses em calcâneos e planta dos pés.

Ao exame físico, observa-se retificação da coluna lombar e dor à palpação de articulações sacroilíacas e ênteses. O teste de Schöber (Figura 2) geralmente é positivo já nas fases iniciais, assim como a restrição da expansibilidade torácica (variação entre a inspiração e a expiração de < 5 cm do perímetro torácico medido no nível do quarto espaço intercostal), as alterações da distância occipício-parede ou sinal da seta e da distância mão-chão (Figuras 3 e 4), denotando limitações funcionais precoces por dor decorrente do processo inflamatório e, evoluti-

Figura 2. Teste de Schöber.

A B

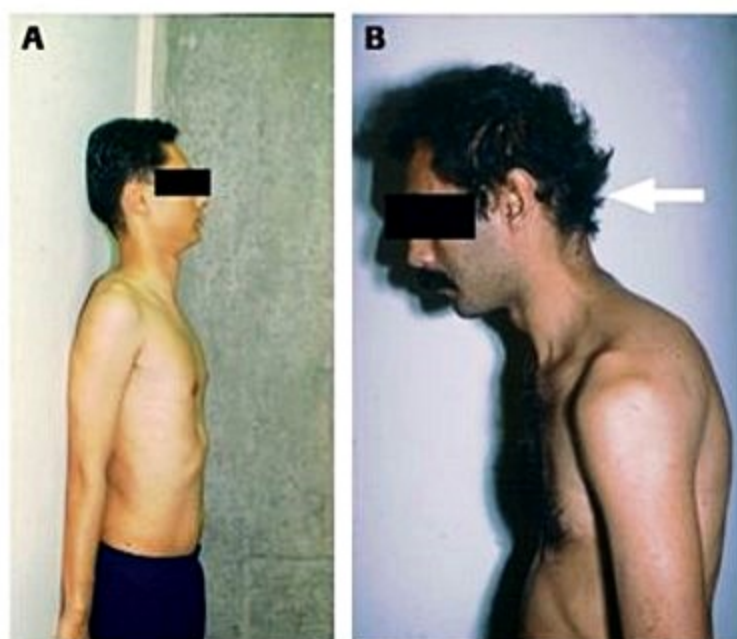



Figura 3. Distância occipício-parede. (A) Patológico. (B) Normal.

■ **Figura 4.** Distância mão-chão. (A) Patológico. (B) Normal.

■ **Figura 5.** Coluna em bambu.

■ **Figura 6.** Retificação da coluna cervical.

■ **Figura 7.** Exostose inflamatória (esporão).

vamente, sequelas irreversíveis por anquilose articular (Figura 5). O acometimento axial (coluna vertebral) em geral é ascendente, atingindo a região cervical (Figura 6) mais tardiamente. Esse processo é acompanhado de importante contratura da musculatura paravertebral[7,8].

Em geral, as articulações periféricas, sobretudo dos membros inferiores, como joelhos, tornozelos e artelhos (dactilite), são acometidas de forma assimétrica e em surtos de baixa intensidade inflamatória, exceto na região do tendão calcâneo, que pode apresentar caráter contínuo com bastante edema e dor à palpação, levando à formação de exostose óssea ou esporão (Figura 7). No paciente jovem com início do quadro antes dos 30 anos de idade, deve-se atentar para o envolvimento das articulações rizomélicas, isto é, quadril e ombros com evolução grave, causando limitação funcional precoce e irreversível.

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico das espondiloartrites é clínico e baseado na anamnese e no exame físico detalhados. Diante da superposição de manifestações das diversas patologias que fazem parte deste grupo e no intuito de facilitar o diagnóstico destas doenças, na década de 1990, foram propostos critérios classificatórios pelo Grupo Europeu de Estudos de Espondiloartropatias (ESSG), que ampliavam o espectro das doenças dentro do grupo, classificando os pacientes com doenças definidas e o grupo de pacientes com doença indefinida ou indeterminada (Quadro 1)[9-11].

Quadro 1. Critérios diagnósticos do Grupo Europeu de Estudos de Espondiloartropatias[a]

Critérios	Definição
Dor na coluna do tipo inflamatória com pelo menos 4 dos seguintes componentes e pelo menos 3 meses de duração: - Início antes dos 45 anos de idade - Instalação insidiosa - Melhora com exercício - Associado à rigidez matinal da coluna	História ou sintomas recorrentes de dor na coluna (lombar, torácica ou cervical)
Sinovite	Artrites assimétricas presentes ou no passado, ou artrites predominantemente em membros inferiores
Espondiloartropatia	Dor inflamatória na coluna OU sinovite E uma ou mais das condições a seguir: 0 História familiar: 1º ou 2º grau de parentesco com diagnóstico de espondilite anquilosante, psoríase, irites agudas, artrites reativas ou doença inflamatória de intestino. 1 Presença ou passado de psoríase diagnosticada por médico. 2 Presença ou passado de colite ulcerativa ou doença de Crohn diagnosticada por médico e confirmada por radiografia ou endoscopia retossigmoidescopia. 3 Dor atual ou no passado alternando entre os glúteos. 4 Dor espontânea atual ou no passado ou contratura nos sítios de inserção do tendão de Aquiles ou na fáscia plantar (entesite). 5 Episódio de diarreia ocorrendo dentro de 1 mês antes do início das artrites. 6 Uretrites não gonocócicas ou cervicite ocorrendo dentro de 1 mês antes do início das artrites. 7 Sacroileíte bilateral de mínima a anquilosada ou unilateral de moderada a anquilosada.

Em 2009, com a mudança do nome do grupo para espondiloartrites, foram propostos critérios classificatórios para espondiloartrites axiais (Figura 8)[3] e, posteriormente, espondiloartrites periféricas (Figura 9)[4]. Estas mudanças também incluíram a descrição dos critérios para o diagnóstico de sacroiliíte por ressonância magnética (RM)[12](Figura 10).

Os exames complementares são inespecíficos e, muitas vezes, negativos. Nos casos mais graves, podem demonstrar aumento da atividade inflamatória com elevação de proteínas de fase aguda, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), além de hemograma com discreta leucocitose e anemia normocítica normocrômica relacionada à doença crônica. O HLA-B27 pode auxiliar na classificação das espondiloartrites. Nos casos de monoartrite, punção do líquido sinovial pode ser necessária e revela padrão inflamatório de grau variável (II a III), auxiliando no diagnóstico diferencial.[5,8,11,13].

Exames de imagem, como radiografia simples, são extremamente úteis, podendo demonstrar sacroiliíte e retificação da coluna lombar, que pode se prolongar até a cervical, com sindesmófitos, calcificações ligamentares e a clássica coluna em bambu da espondilite anquilosante. No esqueleto periférico e nas fases de atividade inflamatória, os achados radiológicos se caracterizam por edema de partes moles das regiões afetadas seguidos por irregularidades do periósteo (periostite da entesopatia) e rarefação óssea periarticular. A tomografia computadorizada (TC) pode ser utilizada para avaliação do dano estrutural do paciente com espondiloartrite, sobretudo no envolvimento da articulação sacroilíaca e da coluna vertebral. A RM pode ser de grande valia nos casos precoces, revelando sacroiliíte inicial e edema ósseo (STIR), tornando-se padrão-ouro na avaliações de lesões inflamatórias ativas[14-19]. A ultrassonografia também tem grande importância na avaliação das entesopatias e é necessário na avaliação das manifestações articulares periféricas[20].

Tratamento

Embora as bases do tratamento das doenças que constituem as espondiloartrites sejam semelhantes, o que vai determinar o esquema terapêutico é a evolução dos diferentes quadros clínicos específicos. Faz-se necessária, também, individualização terapêutica e abordagem conjunta com diversos especialistas, como gastroenterologista, dermatologista e oftalmologista. O tratamento comum às diferentes espondiloartropatias constitui-se no alívio da dor e na redução da atividade inflamatória com analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais (AINH), como indometacina, naproxeno, ibuprofeno, incluindo os inibidores de Cox-2. O uso de agentes modificadores do curso da doença, como sulfassalazina e metotrexato, além de medicamentos imunossupressores como azatioprina e ciclosporina, ou até mesmo a ciclofosfamida, é necessário nos casos de envolvimento sistêmico (pulmonar) e/ou não responsivos. Os corticosteroides sistêmicos em doses baixas ou eventualmente sob a forma de pulsoterapia podem ser utilizados por curtos períodos, se houver falha na resposta ou contraindicação aos AINH. Injeções intra-articulares ou perilesionais com corticosteroides de depósito podem ser necessárias e eficientes em alguns pacientes, devendo ser utilizadas com critério, pelo risco potencial de ruptura de tendões e ligamentos[1,11,21-27].

Na última década, evidências consistentes têm demonstrado que os agentes biológicos, como os inibidores do TNF, têm sido utilizados como uma opção terapêutica para pacientes com espondiloartrites atuando no

Dor lombar > 3 meses e idade de início < 45 anos

ou

Sacroiliíte imagem
≥ 1 característica das EPA

HLA-B27
≥ 2 características das EPA

Características das EPA
- Artrite
- Dor lombar inflamatória
- Sacroiliíte
- Entesite (calcâneo)
- História familiar + EPA
- Psoríase
- DII
- Uveíte
- Dactilite
- Boa resposta a AINH
- HLA-B27
- PCR elevado

*Sacroiliíte pela imagem
RNM: inflamação (lesões agudas)
Radiografia: critérios de NY modificados

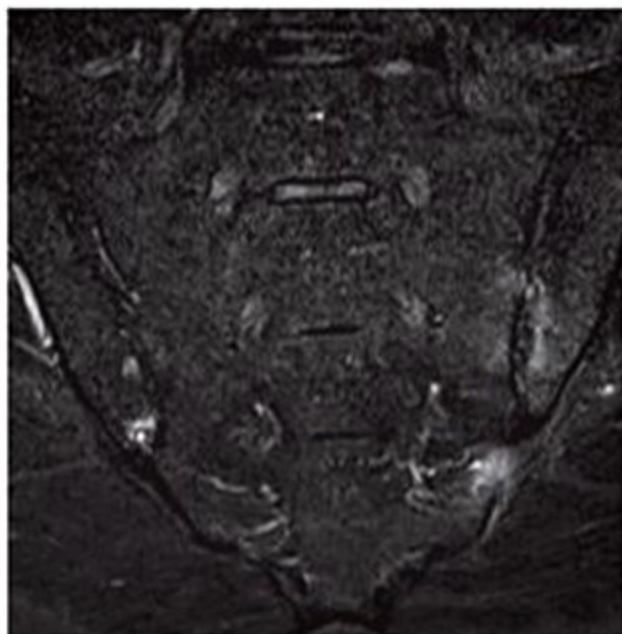
Figura 8. Critérios classificatórios para espondiloartrites axiais do grupo ASAS.

Artrite ou entesite ou dactilite mais

≥ 1 característica das EPA
- Uveíte
- Psoríase
- Crohn/colite ulcerativa
- Infecção precedente
- HLA-B27
- Sacroiliíte pela imagem*

≥ 2 características das EPA
- Artrite
- Ensite
- Dactilite
- Dor lombar de ritmo inflamatório (alguma vez)
- História familiar de EPA

*Sacroiliíte pela imagem
RM: inflamação (lesões agudas)
Radiografia: critérios de NY modificados

Figura 9. Critérios classificatórios para espondiloartrites periféricas do grupo ASAS.

■ **Figura 10.** Sacroiliíte na renossância magnética. Imagem STIR demonstra edema ósseo.

controle clínico e laboratorial em pacientes com a doença em atividade. De fato, vários consensos realizados nas sociedades de reumatologia espanhola, britânica, europeia e pelo grupo ASAS definiram que os agentes biológicos devem ser usados como opção após 3 a 6 meses de falha aos AINH e/ou sulfassalazina, o que também está sendo proposto pelo Comitê de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia[27-30].

É importante ressaltar, ainda, a necessidade de que medidas fisioterápicas e de reabilitação sejam precocemente instituídas para manter ou recuperar uma boa capacitação funcional e a qualidade de vida destes pacientes, sendo ainda a modalidade terapêutica que apresenta grau de evidência 1A até o momento. Quando necessário, intervenções cirúrgicas como tenotomias e artroplastias, principalmente das articulações coxofemorais e joelhos, podem proporcionar melhor mobilidade e recuperação funcional[28-30].

Apesar de constituírem complexos clínicos por vezes indistinguíveis, cada espondiloartrites será abordada separadamente.

Espondilite anquilosante

A EA é uma doença sistêmica inflamatória crônica, que se destaca pelo acometimento primário da coluna vertebral, com envolvimento das articulações sacroilíacas de forma simétrica. No espectro clínico, podem ocorrer entesites de inserções ligamentares e tendíneas, artrite periférica, em geral assimétrica, preferencialmente de membros inferiores, como tornozelos, coxofemorais e joelhos, e, mais raramente, de membros superiores, sobretudo ombros. É a forma mais representativa das espondiloartropatias.

Dados epidemiológicos

Ocorre ampla variação na distribuição mundial da prevalência da EA. Há forte correlação em determinadas populações do HLA-B27 e a prevalência de EA, como na Alemanha, onde a frequência do HLA-B27 é de 9,3% e a prevalência da EA foi estimada em 0,89%. Foram verificadas grandes variações entre as diversas regiões da Europa, como Finlândia (0,15%) e Noruega (1,3%), sendo que, entre os homens, é de 2,2%. No Brasil, a prevalência do HLA-B27 e seus subtipos em pacientes com EA é de 76%, mas ainda não se conhece a prevalência da EA no Brasil.

Quadro clínico e diagnóstico

Em geral, o início do quadro clínico ocorre na 2ª ou 3ª décadas de vida, sendo raro após os 40 anos de idade. É três vezes mais frequente nos homens do que nas mulheres, e as características clínicas e radiológicas evoluem mais lentamente nas mulheres. A lombalgia é a queixa mais comum e a mais precoce, descrita como dor "em peso", de difícil localização, irradiando-se para a região glútea profunda e linha articular das articulações sacroilíacas, em geral de forma bilateral. O início é insidioso com piora após o repouso. Após alguns meses, pode tornar-se persistente, com rigidez e sensação dolorosa difusa na região lombar baixa[5,11,13,32].

Portanto, são características da dor lombar na EA:

- Idade de início < 40 anos.
- Início insidioso.
- Duração > 3 meses.
- Rigidez matinal ++.
- Melhora com exercício.
- Piora no leito.

Em alguns casos, há pouca manifestação axial nas fases iniciais, predominando os quadros miálgicos seguidos por dores nas regiões de inserção tendinosa ou ligamentar. A rigidez lombar é o segundo sintoma mais comum, piora após períodos de inatividade e, na fase inicial, melhora com atividade física moderada ou banho quente. As entesites de parede torácica, sejam nas articulações costoesternais, processos espinhosos, escápulas ou costovertebrais, podem causar dor e dificuldade de expansão torácica pela manhã. Esta restrição pode ocorrer tanto na fase inflamatória quanto na fase de anquilose. A respiração é predominantemente do tipo abdominal ou diafragmática. Manifestações gerais como febre, anorexia e inapetência podem ser encontradas nos estágios iniciais e, mais frequentemente, na forma de início juvenil.

Exame físico minucioso é crucial para o estabelecimento diagnóstico precoce da doença, encontrando-se limitação parcial do movimento da coluna lombar, da hiperextensão, rotação e flexão lateral. Testes como a distância terceiro dedo-chão, o exame detalhado das articulações coxofemorais e a manobra de Schöber devem ser executados como rotina diagnóstica. Com a evolução do quadro, seja por atividade inflamatória contínua ou em surtos de repetição, pode ocorrer a anquilose óssea da coluna, caracterizada pela fusão das articulações interapofisárias com perda total ou parcial dos movimentos dos diversos segmentos da coluna vertebral. Esta evolução na-

tural da doença ocorre em média após 10 ou mais anos do início dos sintomas, se não for estabelecido diagnóstico ou tratamento adequados. Neste estágio, o paciente adota a clássica "posição de esquiador", com retificação cervical e lombar e acentuação da cifose torácica, acompanhada pela flexão parcial dos joelhos para possibilitar a deambulação. Nesta fase avançada da doença, o diagnóstico clínico é possível apenas ao observar-se a forma como o paciente deambula ou senta-se no consultório[12,31,32].

No entanto, para um diagnóstico precoce, os critérios modificados de Nova York[33] são bastante úteis:

- Lombalgia que melhora com exercício e piora em repouso por pelo menos 3 meses.
- Limitação do movimento lombar em dois planos (adução-abdução, flexão-extensão).
- Expansibilidade torácica diminuída para a idade e para o sexo.
- Sacroiliíte bilateral de leve a grave intensidade e unilateral de moderada a grave intensidade.

Manifestações extra-articulares podem associar-se e, por ordem de frequência, são:

1. Uveíte anterior aguda, também conhecida como irite aguda ou iridociclite: ocorre em 25 a 30% dos pacientes, principalmente nos HLA-B27 positivos. Os sintomas geralmente se iniciam de forma aguda, com dor, lacrimejamento, fotofobia e borramento de visão. Os surtos são agudos podem ser unilaterais, anteceder o quadro articular ou aparecer durante o curso de doença.
2. Envolvimento cardiovascular: é raro, ocorrendo em 3 a 10% na população entre 15 e 30 anos de doença, mas, quando presente, pode manifestar-se por insuficiência aórtica, aortite ascendente, insuficiência valvular, cardiomegalia, pericardite e distúrbios do sistema de condução. Parece estar relacionado ao tempo de doença, à idade de início e à presença de artrite periférica.
3. Lesão de parênquima pulmonar: ocorre em cerca de 1,3% dos pacientes e, em geral, após 20 anos do início da doença. Raramente, fibrose por pneumonite intersticial de lobos superiores pode ocorrer de forma tardia.
4. Comprometimento neurológico: é raro e tende a ocorrer nas fases tardias da doença, caracterizada principalmente pela síndrome da cauda equina, subluxação atlantoaxial e fraturas por deslocamentos vertebrais.
5. Lesões de mucosa entérica silenciosa ou assintomática no terço terminal do íleo ou no cólon foram detectadas por ileocolonoscopia em 30 a 60% dos pacientes com EA e artrite reativa[1,34-36].

Nos últimos anos, em virtude do surgimento de drogas mais eficazes para o tratamento da EA, múltiplos instrumentos de avaliação clínica e de imagem foram propostos. Entre estes instrumentos, vale citar:

- Um índice de atividade de doença (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI)[37].
- Índices funcionais (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* – BASFI)[38,39].
- Um índice metrológico (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* – BASMI)[40,41].
- Índices radiológicos (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* – BASRI[42] e índice *modified Stokes Ankylosing Spondylitis Scoring System* – mSASSS)[43].
- Indicadores de qualidade de vida (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life* – ASQoL)[44] e *Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies* – HAQ-S)[45].

Recentemente, foi validado um novo índice de atividade para paciente com EA, o *AS Disease Activity Score* (ASDAS) que, além de incluir medidas subjetivas já avaliadas pelo BASDAI, inclui também a avaliação global do paciente e um marcador inflamatório (VHS ou PCR) com o objetivo de estratificar melhor os pacientes em relação à atividade de doença e ao acompanhamento terapêutico[46].

Os achados laboratoriais não são patognomônicos, mas podem auxiliar na caracterização do grau de atividade inflamatória, seja pela presença de elevação da VHS e proteína C reativa, ou pelo aumento da concentração de IgA sérica. A tipagem do HLA pode ajudar no diagnóstico (positivo em até 90% dos pacientes), porém não é indispensável. A radiologia é de grande valia no diagnóstico e no seguimento evolutivo da EA. Os achados mais característicos são sacroiliíte, sindesmófitos, calcificações ligamentares, "coluna em bambu" e esporão de calcâneo. Portanto, o diagnóstico clínico é confirmado pelo exame radiológico, sacroiliíte em radiografia de pelve, mas, às vezes, para o diagnóstico precoce, a TC ou a RM podem evidenciar sacroiliíte inicial ou edema ósseo em vértebras, caracterizando espondilodiscite asséptica ou entesite[12,15,16,32].

O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido principalmente com as lombalgias, causas mecânicas, infecciosas e/ou tumorais, outras espondiloartropatias, doenças de Forestier, Paget, hipoparatireoidismo, osteíte condensante do ilíaco e/ou outras artrites inflamatórias periféricas[11,31].

Tratamento

O tratamento da EA deve incluir estratégias medicamentosas e não medicamentosas. De acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia e do Grupo ASAS/EULAR, os AINH são as drogas de primeira linha para o tratamento da EA. A resposta terapêutica ao uso de AINH é esperada em até 12 semanas; caso os sintomas se mantenham, é recomendada a troca por um segundo AINH com avaliação da resposta no mesmo período. Nos quadros predominantementes axiais, em caso de não resposta aos AINH, indicam-se bloqueadores do TNF. Nos pacientes que apresentam acometimento periférico, o uso de sulfassalazina ou metotrexato é recomendado por período de pelo menos 12 semanas antes da indicação dos bloqueadores de TNF. Não há evidência de qualquer superioridade entre os bloqueadores TNF tanto para manifestações articulares axiais quanto periféricas. No entanto, para os acometimentos extra-articulares, as evidências mostram maior eficácia para os anticorpos monoclonais (adalimumabe e infliximabe). Após

a introdução do bloqueador de TNF, espera-se a aquisição de uma resposta adequada em um período de 3 a 6 meses. Em caso de falha primária ou perda de resposta secundária, é recomendada a troca para um segundo agente anti-TNF. Analgésicos e corticosteroides locais podem ser utilizados para alívio sintomático em qualquer momento do tratamento. Vale lembrar que modalidades não farmacológicas, como fisioterapia, reabilitação, exercícios e educação para a doença, devem fazer parte do tratamento, com comprovada eficácia no auxílio do controle da doença. Além dos procedimentos cirúrgicos, notadamente a artroplastia de quadril em pacientes com acometimento grave, devem ser indicados para melhora da incapacidade e dor refratárias ao tratamento clínico[47-49].

Considerações finais

As espondiloartrites apresentam frequentes manifestações clínicas e associações como:

- Envolvimento de articulações sacroilíacas e da coluna lombar.
- Artrite periférica assimétrica de grandes articulações dos membros inferiores.
- Ausência do fator reumatoide no soro.
- Envolvimento de ênteses (inserção ligamentar, cartilagens e cápsulas ligamentares, podendo ocorrer erosões ósseas e deposição de osso reativo, levando à formação de esporões).
- Envolvimento extra-articular: olhos, valvas aórticas, pele, parênquima pulmonar e uretra.
- Agregação familiar, com positividade para HLA-B27.

Medidas fisioterápicas
AINHs
3 a 6 meses + DMARDS

Periférica
Metotrexato
Sulfassalazina

Axial
Sulfassalazina

Agentes biológicos

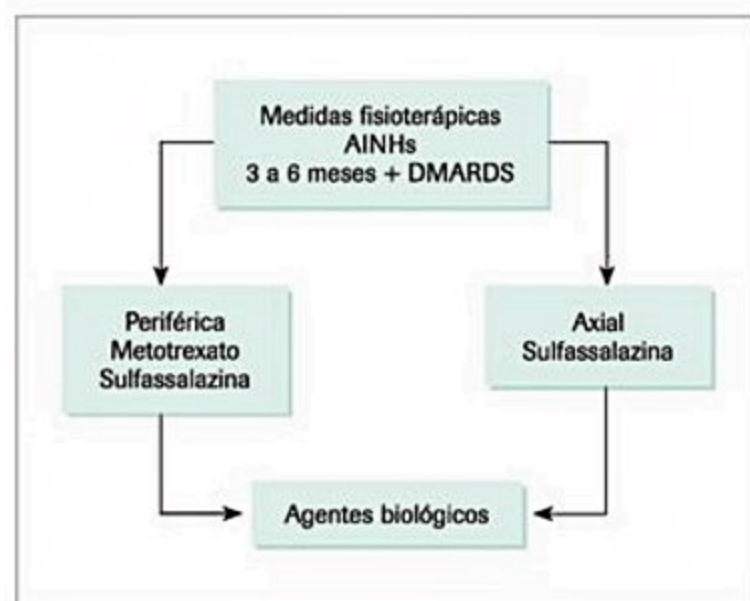



Figura 11. Tratamento da espondilite anquilosante.

Referências bibliográficas

1. Khan MA. Update on Spondyloarthropathies. Ann Inter Med. 2002;136:896-907.
2. Wright V, Moll JMH. Ankylosing spondylitis. Brit J Hosp Med. 1973;9:331.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68:777-83.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70:25-31.
5. Vand der Lindens S, Van der Heijde D. Clinical aspects, outcome assessment, and management of ankylosing spondylitis and postenteric reactive arthritis. Cur Opin Rheumatol. 2000;12:263-8.
6. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20:571-91.
7. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20:601-9.
8. Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2005;17:400-5.
9. Calin A, Porta J, Fries JF, Schuman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA. 1977;237:2613-4.
10. Dougados M, Van der Linden SM, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al. The European spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 1991;34:1218-27.
11. Khan MA. Ankylosing spondylitis. In: Calin A (ed.). Spondylarthropathies. Florida: Grune, 1984. p.69-117.
12. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis. 2009;68:1520-7.
13. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine. 2007;74:249-53.
14. Meirelles ES, Fazzi A, Marcolino FMD, Zerbini CAF. Avaliação clínico-radiográfica em portadores de espondilite anquilosante. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo. 1991;46:285-8.
15. Fam MAG, Rubenstein JD, Chin Sang H, Leung FY. Computed tomography in the diagnosis of early ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 1985;28:930-7.
16. Bollow M, Braun J, Hamm B, Eggens U, Schilling A, König H et al. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolineum-enhanced MR imaging. Radiology 1995; 194:529-36.
17. Martos Becerra JM, Carrasco Fernandez JA, Cano Sanchez A, Martinez Paredes M. Magnetic resonance diagnosis of ankylosing spondylitis and evaluation of the response to treatment. Radiologia. 2007; 49:177-81.
18. van der Heijde D, Landewé R, Hermann KG, Rudwaleit M, Østergaard M, Oostveen A et al. Is there a preferred method for scoring activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis? J Rheumatol. 2007;34:871-3.
19. Sakellariou G, Iagnocco A, Delle Sedie A, Riente L, Filippucci E, Montecucco C. Ultrasonographic evaluation of entheses in patients with spondyloarthritis: a systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:969-78.
20. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
21. Meirelles ES, Kitadai FT. Conceituação e atualização no tratamento da espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol. 2001;41:101-8.
22. Dougados M, Boumier P, Amor B. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. Brit Med J. 1986;293:911-4.
23. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulphasalazine in ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 1990;17:1482-6.
24. Sampaio Barros PD, Costallat LTL, Bértolo MB, Marques Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. Clin Rheumatol. 2000;19:114-7.
25. Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies: advances in treatment. Curr Opin Rheumatol. 2003;15:205-12.
26. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;4:CD004524.
27. Clegg DO. Treatment of ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2006;78:24-31.
28. Khan MA, Akkoc N. Ten key recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2:468-9.
29. Elyan M, Khan MA. The role of nonsteroidal anti-inflammatory medications and exercise in the treatment of ankylosing spondylitis. Curr Rheumatol Rep. 2006;8:255-9.
30. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65:423-32.
31. O'Shea F, Salonen D, Inman R. The challenge of early diagnosis in ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2007;34:5-7.
32. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2006;78:12-23.
33. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27:361-8.
34. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, De Vos M, Cuvelier C, Mielants H et al. Gut inflammation and spondyloarthropathies. Curr Rheumatol Rep. 2002;4:525-32.
35. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 1994;37:23-31.

36. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 2001;44:2728-36.
37. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994;21:2286-91.
38. Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG.Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. Br J Rheumatol. 1995;34:793-4.
39. Cusmanich KG, Kowalski SC, Gallinaro AL, Goldenstein-Schainberg C, Souza LA, Gonçalves CR. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian-Portuguese version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Rev Bras Reumatol. 2012;52:733-41.
40. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. J Rheumatol. 1994;21:1694-8.
41. Shinjo SK, Gonçalves R, Kowalski S, Gonçalves CR. Brazilian-Portuguese version and applicability questionnaire of the mobility index for ankylosing spondylitis. Clinics (Sao Paulo). 2007;62:139-44.
42. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. Arthritis Rheum. 1998;41:2263-70.
43. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. Ann Rheum Dis. 2005;64:127-9.
44. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2003;62:20-6.
45. Shinjo SK, Gonçalves R, Kowalski S, Gonçalves CR. Brazilian-Portuguese version of the Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies (HAQ-S) in patients with ankylosing spondylitis: a translation, cross-cultural adaptation, and validation. Clin Rheumatol. 2007;26:1254-8.
46. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009;68:1811-8.
47. Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Meirelles ES, Pinheiro MM, Ximenes AC, Azevedo VF et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol. 2013;53:242-57.
48. Zochling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65:442-52.
49. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. Ann Rheum Dis. 2013;72:ii2–ii34.
50. Carette S, Graham, D, Little H, Rubinstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 1983;26:186-90.
51. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2005;32:1899-906.
52. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Alguacil-Diego IM, Miangolarra-Page JC. One-year follow-up of two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. Am J Phys Med Rehabil. 2006;85:559-67.

10 Espondiloartrites: Outras

Célio Roberto Gonçalves
Cláudia Goldenstein-Schainberg
Julio César Bertacini de Moraes
Carla Gonçalves Schahin Saad

SUMÁRIO

Artrite psoriásica

A artrite psoriásica (APs) é uma doença inflamatória articular da psoríase cutânea[1-3]. Descrita inicialmente por Albert, em 1818, apenas no final da década de 1960, a partir dos estudos de Moll e Wright[4], a doença foi diferenciada e definida como uma entidade distinta da artrite reumatoide, fazendo parte do grupo das espondiloartrites, uma vez que parte dos pacientes tem envolvimento axial predominante[5].

Dados epidemiológicos[1-3,6] (Quadro 1)

A psoríase incide em 1 a 3% da população mundial; sua associação com a artrite pode ocorrer em até 10 a 42% desses indivíduos. Em cerca de 75% dos casos, o quadro precede a artrite, em 15% as manifestações cutânea e a articular são concomitantes e, somente em 10% dos casos, o quadro articular precede a psoríase. Geralmente, a psoríase surge na 2ª ou na 3ª década de vida. A artrite pode se manifestar em qualquer faixa etária, de crianças a idosos, mas o pico de incidência ocorre entre 30 e 50 anos, com frequência similar em pacientes do sexo masculino e feminino, apesar da forma espondilítica afetar 3 a 5 vezes mais homens do que mulheres.

Quadro 1. Artrite psoriásica – dados epidemiológicos

Prevalência	Até 40% das psoríases graves
Raça	Predomina em caucasianos
Sexo	Feminino = masculino
Pico de idade ao início	40-50 anos

Etiologia e fisiopatologia[1-3,7-9]

A etiopatogenia da APs permanece obscura, mas o surgimento da doença parece sofrer influências de fatores ambientais, infecciosos e imunogenéticos. Supõe-se que a predisposição genética individual, na presença de um fator ambiental, possa levar a alterações imunológicas e ao desenvolvimento da doença. É descrito um aumento de incidência de HLA-B27 nas formas espondilíticas e DR4, DR38 e DR7, nas formas erosiva e periférica. Outros antígenos de classe I (HLA-B13, HLA-B57, HLA-B39, HLA-Cw6 e HLA-Cw7) têm associação positiva em estudos populacionais de psoríase e APs. Com certa frequência, uma correlação temporal com traumas, estresse emocional ou psicológico e infecções por vírus ou bactérias Gram-positivas, como o estreptococo, pode estar presente como desencadeante do início dos sinais e sintomas da doença[10].

A participação da imunidade celular na expressão da doença tornou-se evidente a partir da observação de que pacientes psoriásicos portadores de infecção pelo HIV evoluíam com quadros cutâneos incontroláveis, poliartrite assimétrica e importantes distrofias ungueais, provavelmente desencadeadas a partir da deficiência da célula T auxiliadora (CD-4). Tais evidências, associadas aos achados prévios de que os pacientes com artrite psoriásica apresentam níveis elevados de anticorpos circulantes dirigidos contra *Staphylococcus* e *Streptococcus*, reforçam a noção de que esse tipo de artrite enquadra-se nos conceitos atuais de artrite reativa à flora microbiana presente na placa psoriásica em indivíduos geneticamente suscetíveis, tendo sido descrita uma regulação positiva dos receptores do tipo Toll 2 em monócitos do sangue periférico de pacientes com APs[11]. Há infiltrado de lin-

fócitos T e outras células inflamatórias, além de expressão aumentada de citocinas inflamatórias, como TNF, IL-1, IL-6 e IL-18 no tecido sinovial, no soro e na placa desses pacientes.

Quadro clínico[1-6,9,12-19]

1. Quadro clínico: a história clássica inclui indivíduo de ambos os sexos, 4ª e 5ª décadas de vida, que iniciam lesões eritematodescamativas na pele que podem ser localizadas ou disseminadas e, geralmente após meses ou anos, artrite, edema de partes moles em dedos (dactilite) com rigidez. Acometimento característico de articulações distais de mãos e pés. Os surtos podem ser desencadeados por fatores de estresse emocional ou físico.

2. Exame clínico: o exame físico revela as lesões cutâneas eritematodescamativas associadas à artrite. As lesões cutâneas podem se apresentar de formas variadas: localizadas, difusas, gutatas, pustulosas ou eritrodérmicas universais, não havendo um tipo específico de envolvimento associado às diferentes formas de apresentação periférica ou axial.

Vários critérios de classificação para as diferentes formas clínicas de artrite psoriásica foram descritos, embora a distinção entre as formas não seja, muitas vezes, possível. A classificação de Moll e Wright separa a artrite psoriásica em cinco subgrupos (Tabela 1). As formas clínicas da doença são a clássica, que afeta 5 a 10% dos pacientes; a mutilante, 5%; a espondilítica, 5 a 40%; a oligoartrite assimétrica, 70%; e a poliartrite simétrica similar a artrite reumatoide, em 25% dos casos. Entretanto, estudos subsequentes revelam grandes amplitudes nestas incidências, que variam entre 1 e 17% para a forma clássica, 2 e 16% para a mutilante, 2 e 27% para a espondilítica, 16 e 70% para a oligoartrite assimétrica e 15 e 78% para a forma AR-*like*.

A forma clássica caracteriza-se por envolvimento das articulações interfalângicas distais das mãos e dos pés e, em geral, acompanha-se de lesões ungueais caracterizadas por estrias transversas, *pitting nails* e hiperqueratose subungueal.

A artrite mutilante é a forma mais grave da doença, já que se apresenta de forma erosiva e destrutiva; ocorre em pacientes mais jovens, sendo algumas vezes acompanhada de sintomas sistêmicos como perda de peso e febre. Envolvimento cutâneo disseminado e sacroileíte são comuns. Afeta preferencialmente os dedos dos pés e das mãos, as articulações metacarpofalângicas e as metatarsais, e associa-se a osteólise das falanges envolvidas, anquilose e osteoporose com deformidades graves. A osteólise total leva à telescopagem dos dedos, causando a deformidade conhecida como dedos telescopados ou "óculos de ópera".

A forma espondilítica acomete o esqueleto axial, associa-se ao antígeno HLA-B27, em geral é assintomática e com envolvimento iliossacral em 20 a 40% dos casos. Os sintomas do processo inflamatório em coluna lombar baixa ou na parede torácica são mínimos ou ausentes, havendo pouca correlação entre os achados clínicos e radiológicos. Em geral, há assimetria quanto ao envolvimento das sacroilíacas e à presença de sindesmófitos. Manifestações extra-articulares, como uveíte, fibrose pulmonar e insuficiência aórtica, são raras nesse grupo de pacientes.

A forma monoarticular ou oligoarticular assimétrica foi descrita por Moll e Wright como a mais frequente, mas hoje sabe-se que, em algum momento no curso da doença, evoluem para poliartrite. Em geral, há pouca relação entre a atividade cutânea e a articular nesses pacientes. Acometem de maneira assimétrica as articulações interfalângicas proximais, distais e metacarpofalângicas, além de dedos dos pés, tornozelos, calcanhares, joelhos e coxofemorais. Por causa desse comprometimento de pequenas articulações das mãos e pés, apesar de assimétrico, esses pacientes devem ser minuciosamente examinados à procura de sinais de psoríase em couro cabeludo, abdome, região glútea e unhas, já que, no passado, eram considerados como portadores de artrite reumatoide soronegativa.

A tenossinovite digital ou dactilite leva ao característico "dedo em salsicha". Na poliartrite simétrica tipo reumatoide, pequenas e grandes articulações são afetadas de maneira semelhante à da artrite reumatoide, mas o envolvimento das interfalângicas distais, o fator reumatoide negativo e a ausência de nódulos subcutâneos ajudam no diagnóstico correto; onicodistrofia ocorre em cerca de 80% dos pacientes. É importante ressaltar que estes padrões de comprometimento articular podem modificar-se ou superpor-se ao longo do tempo, de modo que alguns autores preferem separá-los apenas nas formas axial ou espondilítica, oligoarticular e poliarticular, lembrando ainda que até metade dos pacientes apresenta espondilite (normalmente são HLAB-27+) e alterações radiológicas compatíveis com sacroileíte que, em geral, é assimétrica, independentemente da forma clínica de doença.

Outras manifestações observadas são conjuntivite em 20%, uveíte em 5 a 10%, geralmente unilateral com dor ocular, vermelhidão, lacrimejamento, fotofobia e associada ao HLA-DR13 (não observada nos nossos pacientes), entesite, dactilite e lesões mucosas.

Estudos mais recentes têm descrito uma frequência aumentada de síndrome metabólica e de aumento da mortalidade e morbidade cardiovascular, bem como redução da expectativa de vida em relação à população geral[10].

Tabela 1. Classificação de Moll e Wright para formas clínicas de artrite psoriásica

Forma clínica	Descrição original	Trabalhos subsequentes
Clássica	5-10%	1-17%
Mutilante	5%	2-16%
Espondilítica	5-40%	2-27%
Oligoartrite assimétrica	70%	16-70%
Poliartrite simétrica similar a artrite reumatóide	25%	15-78%

Figura 1. Características radiológicas da artrite psoriásica com erosões excêntricas grandes e reabsorção de tofos distais.

Figura 2. Artrite mutilante com dedos em telescopagem.

Diagnóstico e exames complementares[1-6,12-18,20,21]

A primeira padronização para o diagnóstico da APs baseou-se nos critérios de Moll e Wright, estabelecidos em 1973, considerando a presença de artrite inflamatória mono, oligo ou poliarticular associada a lesões cutâneas clássicas de psoríase, sempre na ausência do fator reumatoide IgM no soro do paciente afetado. O estudo multicêntrico CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) possibilitou, em 2006, o estabelecimento dos critérios atualmente utilizados para a classificação da APs (Quadro 2). A avaliação laboratorial é inespecífica, mas proteínas de fase aguda como VHS e PCR costumam estar aumentadas na fase ativa da doença. Apesar de inespecífica, a análise do líquido sinovial tem características inflamatórias (II e III). A investigação radiológica revela características de uma artropatia inflamatória com edema de partes moles, redução do espaço articular e, nos casos mais avançados, pode mostrar doença erosiva grave nas interfalângicas distais, osteólise com destruição articular e anquilose óssea. Na APs poliarticular simétrica, há alargamento do espaço articular, proliferação e anquilose óssea, deformidade "lápis em xícara" e osteopenia periarticular mínima, úteis para a distinção com a artrite reumatoide. Nas formas axiais, sindesmófitos isolados e assimétricos com sinais de periostite secundária a entesopatia distal podem ser observados e a sacroileíte pode ser unilateral nas fases iniciais, mas geralmente evolui para fusão bilateral.

Para o acompanhamento desses pacientes, os instrumentos de avaliação como o DAS e o DAS28, desenvolvidos para a artrite reumatoide, são utilizados para avaliação do quadro periférico da APs. Recentemente, o Grupo para Pesquisa e Avaliação da Psoríase e Artrite Psoriásica (GRAPPA) sugeriu que um índice ideal para avaliação da APs deveria incluir cinco domínios representativos das manifestações clínicas da APs: artrite periférica, acometimento axial (sacroiliíte e espondilite), entesite, dactilite e acometimento cutâneo. Nesse sentido, foi proposto e validado em 2010 o índice de atividade mínima de doença (MDA, na sigla em língua inglesa) composto por sete variáveis individuais referentes aos 5 domínios descritos, sendo necessário o preenchimento de pelo menos cinco das sete variáveis para ser considerada atividade mínima de doença (Quadro 3).

Tratamento[1-3,22-28] (Quadro 4)

O tratamento da APs depende do tipo e da gravidade dos acometimentos cutâneo e articular. Estabelecido o diagnóstico, a caracterização da forma clínica da artri-

Quadro 2. Critérios CASPAR de classificação para artrite psoriásica (modificado)
O critério CASPAR consiste de doença articular inflamatória estabelecida* com pelo menos 3 pontos nas características abaixo (Especificidade-98,7% e Sensibilidade-91,4%)
A - Psoríase atual (2 pontos; todas as outras características = 1 ponto)
B - História pessoal de psoríase (considerar apenas se A ausente)
C - História familiar de psoríase (considerar apenas se A e B ausentes)
D - Dactilite atual ou história de dactilite registrada por um reumatologista
E - Formação óssea justa-articular nova
F - Fator oireumatoide negativo
G - Distrofia ungueal psoriásica típica incluindo onicólise, "pitting" e hiperqueratose
* Rigidez matinal ou induzida pelo repouso prolongada e articulações dolorosas e edemaciadas sugerem doença inflamatória articular.

Quadro 3. Critérios para atividade mínima de doença (MDA) na artrite psoriásica
Devem ser preenchidos 5 dos 7 critérios para atingir MDA
Contagem de articulações dolorosas menor ou igual a 1
Contagem de articulações edemaciadas menor ou igual a 1
PASI menor ou igual a 1 ou área de superfície corpórea menor ou igual a 3
Escala visual analógica (EVA) para dor pelo paciente menor ou igual a 15
EVA global pelo paciente menor ou igual a 20
Questionário de avaliação de saúde (HAQ) menor ou igual a 0,5
Pontos entesíticos dolorosos menor ou igual a 1

te e da psoríase guiará o tratamento e o prognóstico. Dentro deste conceito, as recomendações do GRAPPA incluem as seguintes manifestações para definição da estratégia terapêutica: cutânea e ungueal, artrite periférica, doença axial, dactilite ou entesite.

De maneira geral o tratamento consiste na utilização de ainti-inflamatórios não hormonais (AINH), agentes modificadores de doença sintéticos e/ou imunobiológicos, além de fisioterapia e terapia ocupacional. Agentes remissivos devem ser precocemente iniciados, especialmente em pacientes com comprometimento articular mais grave, maior número de articulações afetadas ou que apresentam rápida progressão radiológica ou funcional. A melhor opção terapêutica para a APs é o metotrexato em doses semanais de 10 a 25 mg com excelentes resultados no controle da doença cutânea e articular. A leflunomida 20 mg/dia também apresenta boas evidências no controle da artrite psoriásica. Sulfassalazina na dose de 1 a 3 g/dia pode ser uma alternativa, especialmente para a forma axial da doença, além da azatioprina na dose de 1 a 3 mg/kg/dia para casos refratários e da ciclosporina A (2,5 a 5 mg/kg/dia), que controla manifestações cutâneas e articulares. Apesar da exacerbação das lesões cutâneas ter sido descrita com o uso de quinacrina e cloroquina, antimaláricos como hidroxicloroquina podem eventualmente ser benéficos para a manifestação articular da doença. Corticosteroides sistêmicos são evitados, já que geralmente são necessárias doses elevadas para controlar a doença e recidivas são comuns, apesar do seu uso continuado ou com a sua retirada. Por outro lado, as apresentações tópicas de corticosteroides para controle das lesões cutâneas são absorvidas pela pele e podem proporcionar certo alívio articular. Já o corticosteroide intra-articular pode auxiliar no manejo de sinovites isoladas, mas exige cuidados rigorosos de assepsia, pelo alto risco de contaminação articular por bactérias presentes na pele destes indivíduos, e é recomendado evitar que a agulha passe através da placa psoriásica. O uso de AINH como naproxeno, indomentacina e inibidores da COX-2 proporcionam o alívio dos sintomas articulares na maioria dos pacientes, mas não influenciam a evolução clínica nem radiológica da doença. O controle concomitante das lesões cutâneas com produtos tópicos é um importante coadjuvante terapêutico, já que a melhora da pele está relacionada a um melhor controle da doença articular.

Na falha do tratamento tradicional, os agentes biológicos como os inibidores do TNF (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e o inibidor de interleucina 12/23 (ustequinumabe) têm demonstrado uma boa ação na estabilização da doença com excelente resposta das lesões de pele, além de proporcionar melhora sintomática importante do quadro articular. Recentemente, novas drogas vêm demonstrando bons resultados no controle do quadro cutâneo e articular, entre elas o certolizumabe pegol (inibidor do TNF peguilado), o apremilaste (inibidor oral da fosfodiesterase 4) e o secuquinumabe (anti-IL17).

Orientação postural, atividade física e exercícios de alongamento e fortalecimento muscular com a prática de exercícios isométricos devem ser introduzidos e encorajados gradativamente, à medida que o quadro inflamatório entra em remissão com a terapêutica empregada. Hidroginástica, natação, hidroterapia e fisioterapia em grupo (incluindo cinesioterapia passiva) são boas alternativas, já que evidências mostram que as medidas físicas podem melhorar os movimentos (funcional) e minimizar deformidades.

Artroplastias e outras formas de intervenções ortopédicas, como tenotomias e artrodeses, principalmente de joelhos ou quadris, podem ser necessárias quando as limitações funcionais são importantes e proporcionam melhor qualidade de vida ao paciente. No entanto, cuidados adicionais no período pós-operatório visam à mobilização articular precoce, já que a artrite psoriática é uma doença formadora de osso e fusão óssea pode ocorrer rapidamente em áreas submetidas a trauma cirúrgico.

O diagnóstico de APs requer alto grau de suspeita clínica, especialmente naqueles pacientes em que as manifestações cutâneas são sutis e mal definidas. Uma vez estabelecido o diagnóstico, é importante caracterizar a forma clínica e o principal tipo de envolvimento clínico no sentido de possibilitar ao paciente um melhor prognóstico final da doença. Portanto, é fundamental iniciar o tratamento específico precocemente no intuito de proporcionar menos incapacidade funcional e melhor qualidade de vida aos indivíduos afetados.

Nesse sentido, é importante estar atento para o fato de que até 40% dos pacientes com psoríase desenvolverão APs, necessitando de cuidados para os envolvimentos cutâneo e articular. Por outro lado, aproximadamente metade dos pacientes com APs terá artrite erosiva progressiva. Além disso, cerca de 20% terão doença grave, destrutiva e deformante. O prognóstico pior está associado a pacientes mais jovens; sexo feminino; doença periférica; aumento de proteínas de fase aguda no início; HLA-B27 na presença de HLA-DR7; HLA-B39 e DQw3 na ausência de DR7.

Artrites reativas (ARe)

Em geral, as ARe são assimétricas e assépticas, cursando em surtos agudos com duração média de 4 a 5 meses. Podem ser recorrentes, com sintomas de fraqueza ou dores musculares e duração de até 1 ano. Ocorrem geralmente até 1 mês após um evento gatilho, que pode ser uma infecção de trato genitourinário (sendo a *Chlamydia trachomatis* o agente mais comum) ou gastrointestinal por enterobactérias, como *Salmonella*, *Shiguella*, *Yersinia* e *Campylobacter*. Além das manifestações urinárias (uretrites) ou em genitália externa (balanites e vulvites), outros eventos extra-articulares como conjuntivite (em cerca de 30% dos pacientes), uveíte anterior aguda (em 5% dos casos) e lesões na mucosa oral são comuns. Cerca de 15 a 30% dos pacientes podem desenvolver sacroiliítes e espondilite, com grande correlação com o HLA-B27[29-31].

A tríade clássica de artrite, conjuntivite e uretrite não gonocócica foi formalmente descrita como síndrome em

Quadro 4. Tratamento medicamentoso da artrite psoriásica

Medicação	Indicação	Observação
AINH	Articular	Quadro leve / Axial
Metotrexato	Cutâneo e articular	Droga modificadora
Leflunomida	Cutâneo e articular	Droga modificadora
Sulfassalazina	Articular	Droga modificadora
Anti-TNF	Cutâneo e articular	Falha a AINH e droga modificadora
Ciclosporina	Cutâneo e articular	Refratário
Azatioprina	Cutâneo e articular	Refratário

1942, por Bauer e Engelman. Em 1973, Moll e Wright relataram a associação do HLA-B27, predispondo geneticamente esses indivíduos às diferentes formas de espondiloartrites, variando sua incidência conforme as populações estudadas, sendo que, na ARe, 58% dos pacientes eram positivos para o HLA-B27. A partir daí, estabeleceu-se o conceito de doença incompleta naqueles pacientes HLA-B27 positivos com oligoartrite assimétrica de extremidades inferiores, mas sem conjuntivite ou uretrite. Além disso, a doença é rara em pacientes negros, porém, quando ocorre, em geral os pacientes são HLA-B27 negativos.

A ARe tem um pico de incidência por volta dos 20 a 30 anos de idade. Em crianças, é rara e está mais associada a quadros pós-disentéricos do que venéreos. Entre as décadas de 1950 a 1970, a doença era relatada em torno de 50 homens para cada mulher, mas com a revolução sexual, atualmente estima-se que esta seja em torno de 3:1. Ainda assim, esta distribuição por sexo talvez esteja superestimada, uma vez que os casos de cervicite na mulher são assintomáticos e mais difíceis de serem diagnosticados. Com o surgimento da aids na década de 1980, houve um declínio significativo dos casos de ARe, possivelmente consequente a campanhas de prevenção de doenças sexualmente transmissíveis nas populações de risco.

Em geral, a ARe se manifesta 3 a 6 semanas após o episódio infeccioso, que pode ou não passar despercebido. Os sintomas gerais incluem febre baixa, perda de peso e mal-estar. Quando presentes, os sintomas urogenitais no homem são de uretrite com queimação e dor uretral, descarga mucoide e/ou prostatite. Na mulher, uretrite, cistite e cervicite tendem a ser pouco sintomáticas. Deve-se ressaltar que pacientes que desenvolvem sintomas urogenitais não necessariamente cursam com uretrite, e casos de uretrite asséptica em pacientes com ARe pós-disentérica são relatados. A diarreia ou disenteria desencadeadora da ARe pode ser leve ou grave e por períodos variáveis de 1 a 3 semanas, tendo sido associada a infecções por *Shigella dysenteriae* ou *flexneri, Salmonella enteriridis* ou *typhimurium, Yersinia enterocolitica* ou *pseudotuberculosis* e *Camplylobacter jejuni*[30,31].

A conjuntivite é a alteração ocular mais frequente da ARe, e acomete 40% dos pacientes, cursando com olho vermelho, ardor, fotofobia e descarga mucopurulenta estéril. Pode ser unilateral ou bilateral, transitória e leve. Quando presente, a uveíte é aguda e unilateral, e é mais frequente nos indivíduos HLA-B27 positivos. Complicações oculares mais raras incluem ulcerações corneanas, uveíte posterior, neurite óptica e hemorragias intraoculares.

A diferenciação da ARe das demais espondiloartropatias faz-se graças às manifestações cutaneomucosas características. A balanite circinada é uma alteração da mucosa peniana em 25% dos pacientes e se apresenta como úlceras múltiplas rasas na glande peniana e no meato uretral. Já a queratodermia blenorrágica é uma lesão de pele que ocorre em cerca de 12 a 14% dos pacientes e inicia-se como vesículas claras com base eritematosa progredindo para máculas, pápulas e nódulos, sendo indistinguível clínica e patologicamente da psoríase pustular. Acomete plantas dos pés, dedos, bolsa escrotal, pênis, palmas das mãos e couro cabeludo (Figuras 3, 4 e 5). Em casos tardios, nota-se o envolvimento das unhas com espessamento e descamação. Outras lesões cutaneomucosas são úlceras orais superficiais indolores e eritema nodoso, característico da infecção por *Yersinia* especialmente em mulheres.

Envolvimento de grandes articulações de membros inferiores predomina em 80% dos casos, de forma assimétrica e oligoarticular, sobretudo em joelhos, tornozelos e tarso. A tenossinovite é um achado frequente, pre-

Figura 3. Artrite deformans com queratodermia blenorrágica.

Figura 4. Artrite em mãos com queratodermia blenorrágica.

Figura 5. Balanite circinada.

ferencialmente de antebraços e punhos. A sacroiliíte acomete 20 a 30% dos pacientes. Entesopatia é a característica marcante da ARe, sob a forma de entesite, responsável pelo edema uniforme dos dedos descrito como "dedos em salsicha" ou dactilite, assim como pela típica dor no calcanhar, decorrente do envolvimento do tendão calcâneo e de inserção da fáscia plantar. A ARe pode se manifestar em surtos bem definidos ou de maneira contínua e progressiva (menos de 10%). A forma axial grave se torna indistinguível do quadro da EA.

Vale ressaltar a ocorrência de manifestações sistêmicas cardíacas e pulmonares, cada vez menos frequente, em vista do diagnóstico e da abordagem terapêutica mais precoces.

Os achados laboratoriais são inespecíficos e denotam inflamação. Em geral, observam-se VHS e PCR aumentados. Casos mais crônicos evoluem com discreta anemia normocítica normocrômica. O fator reumatoide é negativo. O líquido sinovial é de padrão inflamatório de grau variável. A detecção do HLA-B27 pode auxiliar nos casos de suspeita de artrite reativa sem outras manifestações extra-articulares. Cultura para *Chlamydia* de raspado da garganta, uretra e cérvice e coprocultura para pesquisa de *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* e *Camplylobacter* podem auxiliar na identificação de um agente bacteriano desencadeador. A sorologia para *Chlamydia* e a pesquisa por PCR de antígenos bacterianos também podem ser úteis para o diagnóstico etiológico e o tratamento específico[30,32].

Cerca de 80% dos pacientes apresentam alguma alteração na radiografia simples, variando de acordo com o critério de classificação utilizado para o diagnóstico. As radiografias podem ser normais, mas a sacroiliíte, em geral unilateral, pode ser detectável radiologicamente em até 10% dos pacientes nas fases iniciais e em até 70% tardiamente. Aumento de partes moles e osteopenia justa-articular, comuns nas fases agudas, podem desaparecer completamente com a remissão dos surtos. Entretanto, com a repetição e a persistência dos episódios de artrite, os achados radiológicos são comuns. As alterações nas pequenas articulações dos pés, calcâneo, joelhos, bacia e todo o esqueleto axial se assemelham às de outras espondiloartropatias e são importantes no diagnóstico diferencial com outras artropatias, como a artrite reumatoide. Caracterizam-se por:

- Aumento de partes moles, principalmente dactilite, geralmente assimétrica e preservando o punho.
- Osteopenia regional ou periarticular inicial, que pode se tornar generalizada nos casos crônicos, recidivantes com alto grau de incapacidade funcional.
- Erosão óssea associada à diminuição do espaço interarticular, inicialmente marginal e depois atingindo o osso subcondral, podendo ocorrer também em superfícies ósseas em sítio de enteses.
- Proliferação óssea, marcante das espondiloartropatias e importante para o diagnóstico diferencial com artrite reumatoide, sob a forma de periostites lineares ao longo dos ossos de metacarpo, metatarso e falanges, calcificações em ênteses, tendões e ligamentos, como na entesite do tendão do calcâneo. Essa proliferação óssea produz um achado radiológico típico da ARe, o sindesmófito assimétrico, que é uma calcificação "em ponte" nos ligamentos paravertebrais, mais comumente nas três últimas vértebras torácicas e nas três primeiras lombares[29,30].

O tratamento da ARe inicia-se com AINH como diclofenaco, oxicans e propiônicos, que constituem a primeira escolha no tratamento dos episódios agudos, que geralmente duram 4 a 12 semanas. Nos casos refratários, uso isolado de AINH nem sempre é suficiente para o controle do processo inflamatório, sendo necessário o uso de corticosteroides (prednisona até 0,5 mg/kg/dia) associados ou não a drogas modificadoras de doença como a sulfassalazina, em doses de 1 a 3 g/dia para controle dos surtos e recidivas. Na doença progressiva e refratária ao tratamento usual, imunossupressores podem ser empregados. Estudo controlado demonstrou que a azatioprina na dose de 1 a 2 mg/kg/dia apresentou resultados favoráveis e, em relatos isolados, o metotrexato, na dose de 5 a 15 mg/semana, proporcionou resposta terapêutica positiva, podendo ser utilizados nos casos mais graves. O uso de antibioticoterapia adequada aos agentes urogenitais ou gastrointestinais envolvidos pode ser realizado no surto agudo por períodos definidos de 10 a 14 dias. Não existem evidências consensuais quanto ao benefício de antibióticos no tratamento das ARe, embora tetraciclinas, eritromicina ou lincomicina (1 g/dia por 10 dias seguido de dose profilática de 250 mg/dia durante 3 meses) possam resultar em diminuição da duração da artrite e queda de anticorpos da classe IgA dirigidos contra agentes bacterianos que possam estar envolvidos[29,30,33].

Artropatias inflamatórias intestinais

As doenças inflamatórias intestinais englobam patologias do trato intestinal que podem evoluir em até 39% dos casos com manifestações articulares de caráter inflamatório e envolvimento típico axial em até 25%. Incluem a doença de Crohn (DC), a retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) e, mais raramente, a doença de Whipple, a artrite após *bypass* intestinal e a artrite associada à doen-

ça celíaca. Muitas vezes, o acometimento articular inflamatório é assintomático e nem sempre coincide com as fases ativas do quadro intestinal. É importante lembrar que cerca de 20 a 70% dos portadores de espondiloartrites, sem histórico prévio de doença inflamatória intestinal, podem apresentar inflamação subclínica do intestino, sendo que destes, cerca de 6% evoluirão para retocolite ou doença de Crohn[34-36].

Doença de Crohn

É um processo inflamatório crônico de etiologia desconhecida que afeta qualquer parte do trato intestinal, especialmente o íleo distal, o cólon e a região anorretal. Os achados histopatológicos característicos são de espessamento da parede intestinal, hiperemia da mucosa e úlceras de aspecto aftoide que podem se tornar profundas, atingindo a serosa e formando fístulas na parede intestinal, promovendo aderência com outras alças intestinais e parede abdominal. Acomete igualmente homens e mulheres, sobretudo da raça branca. Observam-se dois picos de incidência: o primeiro entre 20 e 30 anos de idade e o segundo entre 50 e 60 anos de idade. Há uma tendência a agregação familiar. Clinicamente, a DC se caracteriza pela tríade clássica de dor abdominal, perda de peso e diarreia. O início da doença pode ser insidioso com progressão subclínica. A dor abdominal é episódica e pós-prandial, mas não é grave. Outros sintomas incluem febre baixa e astenia. A diarreia é de cerca de 4 a 5 episódios/dia e raramente com sangue. Um terço dos pacientes desenvolve fístulas perianais ou perirretais. O diagnóstico depende principalmente dos estudos contrastados com bário no trato intestinal alto e baixo[36-38].

Retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI)

É uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida caracterizada por inflamação da mucosa e submucosa do intestino grosso que geralmente envolve o reto e a região anal. Afeta mais o sexo feminino e também apresenta distribuição bimodal, com o primeiro pico entre 15 e 30 anos de idade e o segundo entre 50 e 55 anos. Embora tenha agregação familiar, assim como a DC, não há padrão específico de hereditariedade. O lado esquerdo do cólon é atingido em 75% dos pacientes, sendo que as alterações histológicas são inespecíficas, apesar do padrão de distribuição ser característico: ao contrário da DC, a RCUI tem a mucosa difusamente inflamada, sem segmentação e com tendência para formação de abscessos nas criptas. Os cinco sintomas mais comuns da RCUI são sangramento retal, diarreia, dor abdominal, perda de peso e febre. O início pode ser abrupto e catastrófico, em geral associado com estresse emocional recente ou manifestar-se de maneira insidiosa, o que demora meses a anos para ser diagnosticado. Os exames laboratoriais que podem auxiliar no diagnóstico incluem a colonoscopia com biópsia e a pesquisa de anticorpos anti-*Sacharomyces cervicae* (ASCA) e ANCA-c[38].

Manifestações reumatológicas nas doenças inflamatórias intestinais

Na maioria dos casos, os sintomas intestinais precedem ou coincidem com as manifestações reumatológicas, mas piora articular está mais associada com atividade inflamatória intestinal na RCUI do que na DC. Os sintomas articulares podem ser periféricos e/ou axiais. A artrite periférica ocorre em 17 a 20% dos pacientes, sobretudo na DC. Este envolvimento é assimétrico, oligoarticular, frequentemente migratório e transitório, e as grandes articulações dos membros inferiores são as mais afetadas. Entesopatias, periostites e "dedo em salsicha" podem ocorrer, porém em menor frequência. O envolvimento axial, ao contrário do periférico, tende a preceder as manifestações intestinais e não tem relação direta com as fases de atividade inflamatória intestinal, além de não parecer sofrer influência das intervenções cirúrgicas abdominais. A prevalência de sacroiliíte nas artropatias inflamatórias intestinais é em torno de 10 a 20%, e de espondilite, em torno de 7 a 12%, sendo comum a associação com artrite periférica. O quadro clínico é similar ao da EA não complicada, com lombalgia de caráter inflamatório, noturno, que melhora com a deambulação, acompanhada de limitação progressiva da movimentação em todos os eixos da coluna[36].

Quando o quadro clínico das enteroartropatias se inicia com envolvimento intestinal, outras manifestações cutaneomucosas, como uveíte anterior, conjuntivite, eritema nodoso e aftas orais, associadas ao quadro articular, corroboram para o diagnóstico. No entanto, quando os primeiros sintomas são extraintestinais, como uveíte com eritema nodoso ou artrite em tornozelo com aftas orais, o diagnóstico diferencial se torna um desafio para o clínico. Neste caso, a evolução e o seguimento do paciente definirão o diagnóstico. As provas de atividade inflamatória (VHS e PCR) se encontram habitualmente aumentadas. Trombocitose e anemia microcítica hipocrômica são frequentes. Assim como nas demais espondiloartropatias, não há marcador sorológico específico; no entanto, nenhuma associação significativa com o HLA-B27 foi descrita[35,39].

Os achados radiológicos se caracterizam por uma sacroiliíte semelhante à da EA, simétrica e bilateral na maioria dos casos. A espondilite também é similar à da EA, com enquadramento do corpo vertebral, osteopenia e formação de sindesmófitos marginais e bilaterais. Observa-se também ossificação da articulação apofisária.

Em relação ao tratamento específico, a resolução cirúrgica parece controlar melhor a artrite na RCUI do que na DC. A terapêutica das manifestações articulares é similar à das outras espondiloartrites, mas AINH são utilizados com cautela, já que podem, eventualmente, piorar o quadro intestinal na colite ulcerativa, sendo necessária, então, a utilização de corticosteroides. A sulfassalazina, já consagrada no tratamento destas patologias, é prescrita na dose de 2 a 3 g divididas em 3 a 4 tomadas diárias. Na falha de resposta a esse esquema, pode-se utilizar imu-

nossupressores como a azatioprina, 1 a 3 mg/kg/dia, via oral. Os agentes biológicos anti-TNF, como o infliximabe, o adalimumabe e o certolizumabe pegol, são aprovados para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais e podem ser prescritos nos esquemas preconizados, na falha e/ou no controle parcial dos sintomas articulares ou extra-articulares, com boas evidências de melhor controle da doença[29,40,41].

Referências bibliográficas

1. Meirelles ES, Gonçalves CR, Schainberg CG. Espondiloartropatia. In: Lopes AC, Neto VA, Chagas ACP, Zanini AC, Junior HS, Ferreira JFM et al. (orgs.). Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca, 2006. v. I, p.1666-74.
2. Mease P. Psoriatic arthritis update. Bull Hosp Jt Dis. 2006;64(1-2):25-31.
3. Lima FR, Gonçalves CR, Schainberg CG. Espondiloartropatias. In: Yoshinari NH, Bonfá E (orgs.). Reumatologia para o clínico. São Paulo: Roca, 2000. p.111-22.
4. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1973;3(1):55-78.
5. Leung YY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. J Postgrad Med. 2007;53(1):63-71.
6. Gladman DD. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? Ann Rheum Dis. 2006;65 Suppl 3:iii22-iii24.
7. Carter JD, Vasey FB. Psoriatic arthritis: genetics, immunology, and therapies. J Clin Rheumatol. 2001;7(6):363-5.
8. Bowcock AM. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis, and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. Immunol Res. 2005;32(1-3):45-56.
9. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. Clin Dermatol. 2006;24(5):438-47.
10. Goldenstein-Schainberg C, Favarato MHS, Ranza R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica Rev Bras Reumatol. 2012;52(1):92-106.
11. Carrasco S, Neves FS, Fonseca MH, Gonçalves CR, Saad CG, Sampaio-Barros PD et al. Toll-like receptor (TLR) 2 is upregulated on peripheral blood monocytes of patients with psoriatic arthritis: a role for a gram-positive inflammatory trigger? C Clin Exp Rheumatol. 2011;29(6):958-62.
12. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ; The CASPAR Study Group. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007;66(1):113-7.
13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-73.
14. Gottlieb AB, Mease PJ, Mark Jackson J, Eisen D, Amy Xia H, Asare C et al. Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. J Dermatolog Treat. 2006;17(5):279-87.
15. Helliwell PS; GRAPPA Group. GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Stockholm, May/June 2006. J Rheumatol. 2007;34(1):214-9.
16. McGonagle D, Lyn Tan A. Are the classification criteria for psoriatic arthritis better than existing criteria for diagnosing psoriatic arthritis? Arthritis Rheum. 2007;56(2):699-700.
17. Van den Bosch F, Cryssen BV, Mielants H. Clinical assessment in the spondyloarthropathies, including psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2006;18(4):354-8.
18. Fitzgerald O, Dougados M. Psoriatic arthritis: one or more diseases? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):435-50.
19. Serarslan G, Guler H, Karazincir S. The relationship between nail- and distal phalangeal bone involvement severity in patients with psoriasis. Clin Rheumatol. 2007;26:1245-7.
20. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. CASPAR study group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-73.
21. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):48-53.
22. Gladman DD, Mease PJ. Towards international guidelines for the management of psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2006;33(7):1228-30.
23. Kavanaugh AF, Ritchlin CT; GRAPPA Treatment Guideline Committee. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. J Rheumatol. 2006;33(7):1417-21.
24. Mease P. Management of psoriatic arthritis: the therapeutic interface between rheumatology and dermatology. Curr Rheumatol Rep. 2006;8(5):348-54.
25. Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(5):587-93.
26. Cuchacovich M, Soto L. Leflunomide decreases joint erosions and induces reparative changes in a patient with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2002;61(10):942-3.
27. Felquer ML, Soriano ER New treatment paradigms in psoriatic arthritis: an update on new therapeutics approved by the U.S. Food and Drug Administration. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(2):99-106.
28. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. Ann Rheum Dis. 2014;73(2):349-56.
29. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Inter Med. 2002;136:896-907.
30. Vand der Lindens S, Van der Heijde D. Clinical aspects, outcome assessment, and management of ankylosing spondylitis and postenteric reactive arthritis. Cur Opin Rheumatol. 2000;12:263-8.
31. Inman RD, Whittum-Hudson JA, Schumacher HR, Hudson AP. Chlamydia and associated arthritis. Cur Opin Rheumatol. 2000;12:254-62.
32. Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2005;17:400-5.
33. Inman RD, Whittum-Hudson JA, Schumacher HR, Hudson AP. Chlamydia andassociated arthritis. Cur Opin Rheumatol. 2000;12:254-62.
34. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin N Am. 1992;18:187-202.
35. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. J Rheumatol. 2000;27:2860-5.
36. bowel disease. Semin Arthritis Rheum 1991; 20:353.
37. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 1994;37:23-31.
38. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 2001;44:2728-36.
39. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, De Vos M, Cuvelier C, Mielants H et al. Gut inflammation and spondyloarthropathies. Curr Rheumatol Rep. 2002;4:525-32.
40. Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies: advances in treatment. Curr Opin Rheumatol. 2003;15:205-12.
41. Peluso R, Manguso F, Vitiello M, Iervolino S, Di Minno MN. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6(2):65-77.

11 Febre Reumática: Visão da Reumatologia

Cláudia Goldenstein-Schainberg
Ana Paula Luppino Assad
Nádia Emi Aikawa
Rosa Maria Rodrigues Pereira

SUMÁRIO

Introdução

A febre reumática (FR) é um protótipo de doença autoimune pós-infecciosa. Foi descrita inicialmente em 1835 por Bouilaud, sendo uma complicação inflamatória tardia e não supurativa da infecção da orofaringe pela bactéria estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBHGA) (*Streptococcus pyogenes*) de Lancefield e de Griffith em indivíduos suscetíveis[1,2]. É caracterizada por fenômenos autoimunes sistêmicos, que envolvem mais frequentemente as articulações e o coração, além do sistema nervoso central (SNC), a pele e os tecidos subcutâneos[3-6].

A forma aguda da doença (FRA) é composta por todos ou por alguns dos seguintes sintomas: febre, artrite, cardite, coreia, eritema marginado e nódulos subcutâneos. A forma crônica é representada pela cardiopatia reumática crônica e é a principal causa de morte nesta doença.

Dados epidemiológicos[1,3-20]

Atualmente, a FR é uma doença rara em países desenvolvidos e sua incidência também tem diminuído nas últimas décadas nos países em desenvolvimento[7], possivelmente em virtude da melhoria das condições sanitárias e da possibilidade de tratamento específico com antibioticoterapia adequada. O primeiro surto de FR ocorre em 2,5 a 4% dos pacientes infectados após epidemias de faringite estreptocócica e, em geral, 1 a 3 semanas após a infecção. A maior incidência da FR aparece entre 5 e 18 anos de idade, sem predileção por raça ou sexo, exceto nos casos de coreia reumática, que predominam no sexo feminino e após a puberdade. A incidência mundial de FR é de aproximadamente 19 casos/100.000 habitantes, porém, há uma ampla variação, conforme o nível socioeconômico da região avaliada[7]. No Brasil, apesar da escassez de dados estatísticos confiáveis, a incidência da FR aguda é de 0,3 a 3% da população suscetível, e 1/3 destes evoluem com lesões crônicas valvares cardíacas, correspondendo a aproximadamente 6.000 novos casos de cardiopatia reumática crônica por ano[12-14]. Portanto, a FR e a valvulopatia reumática ainda são responsáveis por taxas de morbidade e mortalidade não desprezíveis[12,13]. Em nosso meio, 40% dos indivíduos afetados pela doença terão algum tipo de sequela cardíaca que, com frequência, leva à necessidade de cirurgias de correção[12-14]. Desta forma, a morbidade gerada pela FR tem um grande impacto socioeconômico para a saúde pública do país.

A taxa de mortalidade por cardiopatia reumática crônica em pacientes internados pelo SUS foi de 6,8% em 2005 e de 7,5% em 2007, com gasto aproximado no tratamento clínico de 52 milhões de reais em 2005 e de 55 milhões em 2007. Gastos de cerca de 94 milhões de reais em 2005 e de 100 milhões em 2007 em procedimentos

intervencionistas, cirurgias e valvotomias percutâneas também foram direcionados ao tratamento das sequelas cardíacas da FR[15]. De fato, entre todas as cirurgias realizadas para trocas valvares em nosso país, cerca de 40% são decorrentes de etiologia reumática. No Estado de São Paulo, foram registradas 2.111 mortes decorrentes de FR aguda e doença reumática crônica do coração entre 2000 e 2002. Entre 2000 e 2004, 10.619 internações hospitalares foram realizadas consequentes à FR aguda e/ou doença reumática crônica do coração, correspondendo a 0,87% de todas as causas de internações hospitalares por doenças do aparelho circulatório. Neste mesmo período, 16.627 internações ocorreram para realização de cirurgias valvares, a um custo médio de R$ 7.428,62 por internação, segundo dados do Ministério da Saúde (MS/SIH/SUS)[12].

Etiologia e fisiopatologia[2-6,11,18-28]

Fatores específicos do microrganismo e fatores ambientais desencadeiam uma resposta imune exacerbada em indivíduos geneticamente suscetíveis (Figura 1).

Fatores específicos do microrganismo desencadeador

Dados consistentes apoiam a relação entre faringite causada pelo EBHGA e a FR:

1. Epidemias de faringite estreptocócica precedem os surtos de FR.
2. O adequado tratamento de faringite estreptocócica diminui acentuadamente a incidência de FR subsequente.
3. A profilaxia antimicrobiana secundária evita a recorrência de FRA.
4. Os títulos de anticorpos antiestreptocócicos são elevados na maioria dos pacientes com FRA, mesmo que os pacientes não se recordem de faringite anterior[16,17].

A FR é associada com as infecções de faringe, mas não as infecções de pele. Além disso, as estirpes de estreptococos são caracterizadas como "reumatogênicas" ou "nefritogênicas", com base nas suas propriedades fenotípicas e genotípicas[16,17].

O EBHGA, desencadeador da FR, é um coco Gram-positivo de estrutura complexa constituído de cápsula, parede celular, membrana citoplasmática, citoplasma e núcleo. Sua cápsula de ácido hialurônico confere um mecanismo protetor contra a fagocitose, podendo favorecer sua virulência, mas não é antigênica. A parede celular é constituída por três camadas:

- Interna, de função estrutural.
- Média, que permite a classificação do estreptococo em grupos sorológicos de A a O.
- Externa, que contém o ácido lipoteicoico, responsável pela ligação do EBHGA à célula epitelial oral do hospedeiro, e as proteínas M, R e T, com capacidade antigênica importante na etiopatogenia da FR. A proteína M é a mais importante delas, pois permite classificar o estreptococo em mais de 80 subtipos sorológicos, possui propriedades antifagocíticas que interferem na sua virulência e são capazes de estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos protetores contra reinfecções por estreptococo do mesmo sorotipo[18-22].

Fatores genéticos diretamente ligados ao hospedeiro suscetível

Algumas evidências sugerem associação genética relevante para o desencadeamento da FR, como a concordância entre gêmeos monozigóticos de 40%, e entre dizigóticos de 12%[23,24].

Várias associações com diferentes antígenos do sistema HLA, como A e B e, em particular, com o lócus HLA-DR têm sido observadas, porém elas variam conforme a população estudada. É interessante notar que o alelo encontrado com mais frequência, independentemente da origem étnica, é o HLA-DR7[15]. O alelo mais frequente entre caucasianos é o HLA-DR4, e outras associações como o DR2 em negros e o DRB1*0701 e DQA1*0201 em egípcios foram descritas. No Brasil, associações com DR7 e

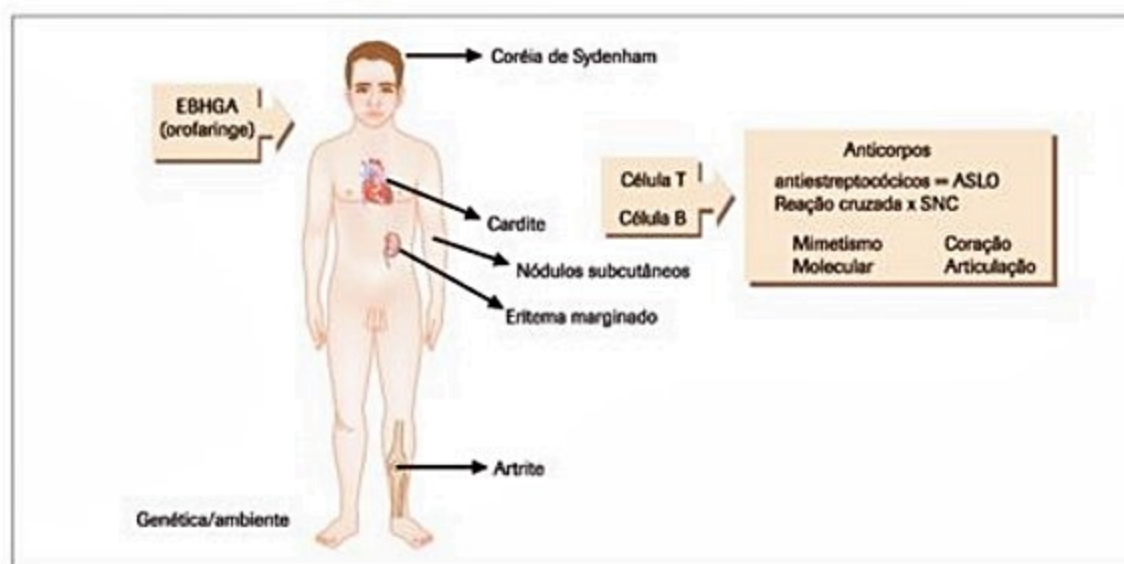



Figura 1. Etiopatogenia da febre reumática.

DRw53 são as mais frequentes[19]. Já o anticorpo D8/17 dirigido contra o aloantígeno 883 localizado em células B foi relatado em até 100% dos pacientes em alguns estudos, porém este achado não foi mundialmente confirmado[23-27].

Alguns genes que regulam a resposta imune vêm sendo estudados na FR. Os polimorfismos nos genes que codificam proteínas envolvidas na imunidade inata têm sido associados com FR e suas manifestações. A resposta imune inata proporciona defesa direta contra infecções bacterianas, portanto, alterações dos genes envolvidos nesta resposta podem influenciar a predisposição de um indivíduo à infecção pelo EBHGA. São conhecidas alterações em genes que regulam a manose de ligação à lectina, fatores de inibição e migração de macrófagos e receptores de membrana, como o *Toll-like receptor* 2 e a ficolina-2, que é um receptor para os fragmentos Fc de imunoglobulina G (FcγRIIA)[11,17-19].

A resposta imune adaptativa é a responsável pela manutenção e ampliação da inflamação que conduz à lesão de tecidos observada na doença. Os genes ou regiões genômicas que têm sido associadas com FR incluem as responsáveis pela regulação da interleucina-1 (IL-1) e da IL-10, do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), do fator de crescimento beta e de antígenos de linfócitos T citotóxicos[10,25].

A agregação familiar, a semelhança dos padrões de doença em irmãos e gêmeos idênticos e os estudos de correlação HLA fornecem evidências de uma influência genética na suscetibilidade e manifestações da FR; no entanto, essa influência não parece ser de um único gene ou mendeliana[16].

Resposta imune exacerbada e desregulada

A ausência de lesão direta do EBHGA sugere que a predisposição genética e os fenômenos imunológicos tenham o papel mais relevante na gênese da FR. Com a ativação do sistema imunológico após exposição e infecção do indivíduo pelo estreptococo, há produção de anticorpos neutralizadores do processo infeccioso. Por outro lado, sabe-se que estes anticorpos podem apresentar reatividade cruzada contra estruturas humanas miocárdicas, neurológicas[20], articulares e cutâneas, o que levaria a uma autorreatividade, causando, consequentemente, lesão tissular pelo mecanismo de mimetismo molecular. De fato, o peptídio SM5 da proteína M do EBHGA apresenta um resíduo que compartilha epítopos antigênicos com uma proteína presente nas membranas sarcolemais cardíacas[28]. Da mesma forma, existem epítopos compartilhados entre a membrana citoplasmática bacteriana e o citoplasma dos neurônios do núcleo caudado e subtalâmico, relacionados a coreia de Sydenham e transtornos obsessivo-compulsivos em alguns pacientes.

Deposição e posterior fagocitose de imunocomplexos no líquido sinovial parecem estar envolvidas no caráter migratório da artrite da FR. Nesse sentido, acredita-se que as cardites transitórias e leves, a coreia de Sydenham e a artrite são mediadas primariamente pela imunidade humoral (isto é, a célula T auxiliar 2 [Th2]). Por outro lado, as lesões cardíacas graves e persistentes parecem ser primariamente mediadas por linfócitos T CD4 + (ou seja, o tipo de resposta imune Th1). É interessante que, no sangue periférico, a contagem de linfócitos T e suas subclasses se alteram dependendo da fase da doença, assim como suas funções de proliferação e citotoxicidade[11,16]. Além disso, as células T de pacientes com FR são capazes de reconhecer mutuamente vários autoantígenos e epítopos de estreptococos, especificamente a miosina, a laminina e a tropomiosina cardíacas, bem como a proteína M5 bacteriana. No entanto, até dois terços dos pacientes com FR terão cardite, mas apenas uma parcela destes desenvolverá doença mais grave e persistente. Uma possível explicação para essa variação é o fenômeno de espalhamento de epítopos (*epitope spreading*), com uma resposta imune celular mais intensa e prolongada[16,17].

O mimetismo molecular e a autoimunidade são evidências fundamentais para o desenvolvimento da FR, mas não são suficientes para justificar as diferentes manifestações e perfis de gravidade da doença, o que sugere que as variações genéticas, particularmente nos genes envolvidos na regulação do sistema imunitário, ajudam a explicar a prevalência de discrasias relacionadas com FR[16].

Fatores ambientais

A FR é mais comum em ambientes em que há más condições de higiene, moradia, assistência médica precária, baixa renda familiar e desnutrição, sugerindo que baixas condições socioeconômicas parecem influenciar a ocorrência da doença, o que poderia justificar a sua maior prevalência e incidência em países em desenvolvimento[16].

Quadro clínico[1,3-6,18]

A FR acomete indivíduos geralmente entre 4 e 9 anos de idade, sendo rara antes dos 3 e menos frequente após os 15 anos. O surto completo da FR tem duração de 6 a 12 semanas. Em geral, 1 a 3 semanas após a infecção estreptocócica da orofaringe, surgem os sinais e os sintomas da doença, que pode ser assintomática em até 40% dos casos. Febre, inapetência e adinamia podem ocorrer desde o início.

História clínica

A história clínica clássica é da criança que apresenta angina estreptocócica com disfagia, febre, hipertrofia ganglionar ou, eventualmente, um quadro frustro simulando uma virose de vias aéreas superiores. Há um período de latência assintomático que dura 1 a 3 semanas, quando se positivam os anticorpos antiestreptocócicos. Em seguida, há o período de atividade clínica da FRA, em que manifestações clínicas exuberantes ocorrem com sintomas gerais aliados aos da própria doença. As manifestações podem variar muito entre os indivíduos e entre os pacientes

de diferentes idades. As crianças pequenas tendem a apresentar febre e cardite com maior frequência, enquanto a artrite é mais comum em adolescentes e adultos.

O paciente tratado pode evoluir sem sequelas cardíacas ou com cardiopatia valvar crônica. Em geral, o episódio agudo da FR é autolimitado, com duração de 1 a 6 meses. No entanto, há uma tendência para reagudizações da doença nos primeiros 2 a 5 anos após o surto inicial. Os fatores que determinam a progressão para a fase crônica da FR não são claramente compreendidos, mas provavelmente incluem a gravidade inicial da cardite, a magnitude da resposta imune do hospedeiro, a recorrência de episódios agudos e o sucesso dos regimes profiláticos contra faringite, além das alterações hemodinâmicas que poderiam potencialmente perpetuar a lesão valvar[23].

Exame clínico

O exame clínico dependerá da fase da doença em que o paciente se encontra, seja ela durante o surto agudo ou na evolução crônica da FR, e do segmento afetado, seja ele orofaringe, pele, articulações, sistema nervoso ou coração, de modo que os sinais e os sintomas observados são aqueles descritos a seguir e que caracterizam os critérios de Jones.

Artrite

É a manifestação clínica mais frequente, e ocorre em 60 a 80% dos pacientes, sendo mais comum em adultos jovens (100%) do que em adolescentes e crianças (82 e 66%, respectivamente).

O quadro articular clássico surge após um período de latência da faringite estreptocócica de 2 a 3 semanas, e manifesta-se sob a forma de uma poliartrite migratória de grandes articulações (joelhos, tornozelos, ombros, cotovelos e punhos). A artrite costuma ser fugaz e autolimitada, na qual cada local fica inflamado por períodos de 1 a 5 dias, no máximo. A articulação afetada manifesta os sinais cardinais de inflamação, com edema, eritema, calor e dor de forte intensidade. A duração total do surto articular é de 2 a 3 semanas, evoluindo para a cura, sem sequelas. Em casos raros, surtos repetidos nas mãos podem levar à artropatia de Jaccoud, caracterizada por desvio ulnar e subluxação das articulações metacarpofalângicas redutíveis decorrentes da fibrosite periarticular. É a manifestação mais inespecífica da FR e, portanto, pode gerar grande dificuldade diagnóstica caso se apresente de maneira isolada e atípica. Atualmente, a forma monoarticular é uma apresentação frequente, uma vez que, com uso de anti-inflamatórios, o curso natural da doença é alterado, e a forma de artrite migratória é interrompida.

Outros quadros articulares atípicos, além da monoartrite ou da oligoartrite, podem ocorrer, como a entesopatia, a artrite aditiva e simétrica, o envolvimento das pequenas articulações de mãos, pés e coluna, a duração maior que 6 semanas e a baixa resposta a salicilatos, dificultando o diagnóstico na ausência da cardite. Nestes quadros atípicos, existe a possibilidade de artrite reativa pós-estreptocócica (ARPE) que afeta todas as faixas etárias, especialmente adultos, com envolvimento de mais de uma articulação, particularmente em membros inferiores, de forma assimétrica e não migratória. Em 25% dos casos, o esqueleto axial é comprometido. A ARPE se caracteriza pela ocorrência de artrite após infecção pelo EBHGA, mas não preenche os critérios de Jones para diagnóstico de FR. Habitualmente, a ARPE tem caráter cumulativo e persistente, envolvendo grandes e/ou pequenas articulações e não há resposta satisfatória ao uso de salicilatos ou de outros agentes anti-inflamatórios não hormonais (AINH). Em geral, o intervalo entre a infecção de orofaringe e o início do quadro articular é de cerca de 10 dias, portanto, mais curto do que na artrite da febre reumática clássica. Entretanto, é importante destacar que, em nosso meio, considera-se a ARPE como parte do espectro da FR, enquanto outros a consideram uma entidade distinta[15].

Cardite

Muito frequente em crianças brasileiras (65%), a cardite reumática ocorre em até metade dos pacientes no surto inicial da doença, sendo a manifestação mais grave da FR em razão de sua alta morbidade e mortalidade, já que pode levar a valvulopatia, insuficiência cardíaca e óbito, caso não seja tratada de maneira adequada. Pode acometer os três tecidos cardíacos de forma isolada ou concomitante, caracterizando a pancardite reumática. A pericardite ocorre em 5 a 10% dos casos e manifesta-se com dor torácica, hipofonese de bulhas e/ou atrito pericárdico, com tamponamento raro. Na miocardite (10% dos casos), sinais de insuficiência cardíaca como tosse, dispneia, ortopneia, taquicardia, hipofonese de bulhas, ritmo de galope, arritmias, hepatomegalia, edema agudo de pulmão e cardiomegalia (50%) podem estar presentes. Vale ressaltar que miocardite ou pericardite isoladas excepcionalmente devem ser diagnosticadas como FR. A endocardite/valvulite é a forma mais frequente de envolvimento cardíaco reumático e, quando assintomática, seu diagnóstico pode ser feito por meio do ecocardiograma. O sopro característico é o da insuficiência mitral, holossistólico de alta frequência mantido e irradiado para a axila. A presença de sopro mesodiastólico no foco mitral (sopro de Carey-Coombs) confirma o diagnóstico de valvulite mitral reumática. Em seguida, por ordem de frequência de acometimento, as outras válvulas mais atingidas pela doença são a aórtica (sopro diastólico discreto), a tricúspide e, excepcionalmente, a pulmonar. Quando presente, o sopro de estenose mitral indica surtos anteriores. O surto de cardite reumática dura de 1 a 6 meses, com média de 3 meses; desaparecimento do sopro pode ser notado em metade dos casos, de modo que as lesões valvares podem evoluir para a cura, manter-se ou se calcificar progressivamente.

A cronificação da doença cardíaca, segundo estudos de Jones, ocorre em aproximadamente 70% dos pacientes. Em um estudo brasileiro, 72% das crianças com FRA

apresentaram cronificação da cardite evidenciada em achados ecocardiográficos, apesar de apenas 37% serem detectados por meio dos sinais e sintomas clínicos. A valvulopatia mitral ou aórtica grave ocorreram em 17% das crianças, neste mesmo estudo. Na maioria dos casos, a doença valvular ocorre 10 a 20 anos após o episódio inicial de FR. O acometimento mitral costuma ser universal, enquanto o aórtico ocorre em cerca de 20 a 30% dos casos. Os pacientes com menos de 30 anos de idade têm, geralmente, regurgitação mitral pura, enquanto adultos de meia-idade desenvolvem estenose mitral[16,28,29].

Coreia de Sydenham

Afeta 10 a 20% dos pacientes, principalmente do sexo feminino e na infância[7]. É uma sequela neuropsiquiátrica da FRA, em geral tardia, que surge semanas ou meses após a fase aguda da FR, quando os sinais clínicos e laboratoriais da doença ativa já não estão presentes, de modo que, quando isolada, não é possível evidenciar a infecção estreptocócica recente. É caracterizada por surtos de movimentos involuntários e descoordenados do tronco e/ou extremidades, geralmente mais evidentes nos membros e na face, que desaparecem durante o repouso; e ocasionalmente podem ser unilaterais (hemicoreia). Pode ser associada com instabilidade emocional, muitas vezes acompanhada de ataxia, disartria, alterações cognitivas e perda de controle motor fino e grosseiro. Os sintomas geralmente pioram progressivamente ao longo do tempo, e ocorre fraqueza muscular após o início dos movimentos involuntários, às vezes seguida de hipotonia. Cerca de 50% dos casos são autolimitados, com duração de aproximadamente 2 a 6 meses[16]. Algumas crianças podem permanecer com distúrbios psiquiátricos na fase adulta, como tiques e transtornos obsessivo-compulsivos, porém a relação exata com a FR é controversa.

Alterações cutâneas

Os nódulos subcutâneos são muito raros, ocorrendo em menos de 3% das crianças com FR e, em geral, são associados à cardite. Aparecem várias semanas após o início do surto. São nódulos autolimitados duros, indolores, imóveis, localizados nas superfícies das articulações, sobre proeminências ósseas e no couro cabeludo. O eritema marginado (ou eritema anular) se localiza preferencialmente no tronco e nas regiões proximais dos membros, sob a forma de lesões não pruriginosas de centro claro e bordas avermelhadas, serpiginosas e evanescentes, com duração de alguns minutos ou horas e podendo ocorrer em caráter intermitente por meses. É uma manifestação bastante rara da FR, mas, quando presente, associa-se à cardite.

Outras manifestações

A amigdalite estreptocócica pode ser assintomática ou leve em até metade dos pacientes reumáticos. Epistaxes e dores abdominais são comuns na fase inicial da FR, enquanto pleurisia, pneumopatia reumática e manifestações renais são menos frequentes.

Diagnóstico e exames complementares[1,3-6,30-36]

Com frequência, o diagnóstico da FR envolve sérias dificuldades, já que não existe nenhum exame ou teste laboratorial específico para a sua confirmação. Portanto, o seu diagnóstico se baseia nos critérios propostos por Jones, em 1944, modificados e revisados em 1992[30]. Tais critérios se baseiam na classificação de achados clínicos e laboratoriais da doença em sinais "maiores" (cardite, coreia de Sydenham, nódulos subcutâneos, eritema marginado e artrite) ou "menores" [febre, artralgia (desconsiderar como critério menor se houver artrite), prolongamento do intervalo PR no eletrocardiograma ou elevação das provas de fase aguda (velocidade de hemossedimentação – VHS, proteína C reativa – PCR e alfa 1-glicoproteína ácida)], conforme suas importâncias diagnósticas. Segundo os critérios de Jones modificados, revisados em 1992 (Quadro 1), considera-se portador de FR o paciente que apresentar dois sinais clínicos "maiores" ou um sinal "maior" e dois "menores". É ainda indispensável comprovação de infecção recente pelo EBHGA por elevação de anticorpos antiestreptocócicos, positividade da orocultura ou do teste rápido de aglutinação do látex em material de orofaringe ou escarlatina característica. Deve-se ressaltar que, por ser tardia na maioria das vezes, a coreia de Sydenham é a única manifestação clínica que isoladamente faz o diagnóstico de FR.

Apesar de não existirem exames complementares específicos para o diagnóstico da FR, alguns comprovam a infecção estreptocócica, auxiliam na caracterização do processo inflamatório agudo e na exclusão de outras patologias (Quadro 2).

Quadro 1. Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de febre reumática

Critérios maiores
1. Cardite
2. Poliartrite
3. Coreia*
4. Eritema marginado
5. Nódulos subcutâneos
Critérios menores
Clínicos
1. Febre reumática anterior ou doença cardíaca reumática
2. Artralgia
3. Febre
Laboratoriais
1. Alterações das proteínas de fase aguda
2. Aumento do espaço P-R no ECG
Evidência de infecção estreptocócica anterior
1. Aumento dos títulos de anticorpos estreptocócicos (ASLO ou outros)
2. Cultura de orofaringe positiva para estreptococos do grupo A
3. Escarlatina recente

*Coreia é o único sinal maior que, isoladamente, permite o diagnóstico de FR.

Hemograma

Pode revelar leucocitose com neutrofilia e anemia de leve a moderada.

Proteínas de fase aguda (PFA)

Não são específicas, mas as PFA como VHS, alfa-1--glicoproteína ácida e PCR, estão sempre elevadas na fase aguda da FR, tendendo à normalização no final da 2ª a 3ª semanas e com a utilização de medicação anti-inflamatória. Desta forma, são muito úteis na mensuração do processo inflamatório inicial, assim como no seu acompanhamento evolutivo e na avaliação da resposta terapêutica.

Detecção da infecção estreptocócica

Cultura de orofaringe para EBHGA deve ser obtida em todos os pacientes com suspeita de FR, lembrando que sua positividade é de cerca de 20% em virtude do período de latência entre a infecção aguda e o aparecimento dos primeiros sintomas da doença (2 a 3 semanas após a infecção). Também pode ser realizado o teste de detecção rápida do antígeno do estreptococo, que tem a vantagem da rapidez do resultado e também apresenta sensibilidade de 80% e especificidade de 95%, porém, em situações de alta suspeita clínica e teste negativo, a cultura deve ser realizada[7]. Algumas crianças são portadoras sadias do estreptococo[32] e sua detecção não corresponde necessariamente à infecção aguda, de modo que complementação por meio da pesquisa sorológica de anticorpos antiestreptocócicos específicos é mandatória, e a confirmação diagnóstica é feita com a documentação de aumento dos seus títulos. O mais usado em nosso meio é a antiestreptolisina O (ASLO), que se eleva em cerca de 80% dos pacientes; outros anticorpos que podem ser detectados são anti-hialuronidase, antiestreptoquinase e antiDNAse-B. Se os títulos iniciais de ASLO estiverem normais, a ascensão dos seus valores pode ser documentada 2 a 3 semanas após o teste inicial. Ademais, é importante ressaltar que valores normais variam conforme a idade e a população analisada, um único título elevado tem significado relativo e valores de ASLO até 500 U são comuns em crianças escolares, não indicando infecção aguda.

Radiografia de tórax

Aumento da área cardíaca pode ser demonstrado na miocardite ou no derrame pericárdico moderado a grave.

Quadro 2. Avaliação inicial e seguimento do paciente com febre reumática
Hemograma
PFA (VHS, PCR e alfa-1-glicoproteína)
ASLO
ECG
Ecocardiograma Doppler

Eletrocardiograma

Alterações inespecíficas de repolarização com alongamento do espaço P-R e Q-T podem estar presentes. Complexos QRS de baixa voltagem e alterações no segmento S-T indicam pericardite. Na doença cardíaca crônica, persistência do intervalo P-R alongado pode sugerir fibrose do tecido cardíaco, enquanto persistência do espaço Q-T pode apontar maior gravidade com pior prognóstico final.

Ecocardiograma Doppler

Permite não apenas a detecção da valvulopatia, da disfunção miocárdica e da pericardite, mas também a avaliação do desempenho cardíaco, mostrando-se um excelente instrumento para o acompanhamento evolutivo de pacientes com doença reumática cardíaca. Em razão da grande sensibilidade do aparelho, geralmente 10 vezes mais sensível que o exame clínico, pode detectar a lesão valvar em pacientes sem manifestação de cardite. No entanto, os indicadores ecocardiográficos não foram incluídos nos critérios de 2002-2003 da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o diagnóstico de FRA e FR crônica. Esta decisão foi tomada principalmente para não prejudicar o diagnóstico quando a ecocardiografia não é disponível e porque a maioria dos casos de cardite subclínica tem evolução benigna. Além disso, documentação ecocardiográfica de regurgitação mitral isolada e/ou regurgitação aórtica não é diagnóstico de valvulite reumática, sendo necessária a presença de alterações valvares morfológicas. Insuficiência valvar fisiológica é comum em indivíduos saudáveis e pode estar presente na miocardite viral e em outras condições. Apesar disso, a realização do exame pode ser justificada, pois é um exame de baixo custo, que identifica de forma eficiente pacientes com FR assintomáticos, que podem então iniciar o programa de prevenção secundária, principalmente em áreas de alta prevalência.

Tratamento[1,3-6,34,37-47]

O tratamento da FR consiste basicamente em três etapas distintas, porém igualmente importantes: a profilaxia primária (Tabela 1), o tratamento sintomático das manifestações clínicas (Quadro 3) e a profilaxia secundária (Tabela 2). Além disso, pacientes com doença valvar que serão submetidos a procedimentos dentários ou cirúrgicos necessitam fazer profilaxia para endocardite bacteriana com amoxicilina (até 3 g, 1 hora antes, e até 1,5 g, 6 horas após), já que o agente causal é o *Streptococcus viridans* em 75% dos casos.

Profilaxia primária

É o tratamento direcionado à faringite cujo objetivo é erradicar o EBHGA. O tratamento adequado da faringite estreptocócica com antibióticos diminui a duração e a intensidade da exposição ao antígeno estreptocócico e

Tabela 1. Profilaxia primária = erradicação do EBHGA

Droga/peso	≤ 20 kg	> 20 kg
Penicilina benzatina (dose única)	600.000 U	1.200.000 U
Ou		
Penicilina V* (2 a 3 vezes/dia, por 10 dias)	250 mg	500 mg

*50.000 U/kg/dia.
Em alérgicos, usar: eritromicina 20 a 40 mg/kg/dia (máximo de 1 g), em 4 doses/dia, por 10 dias.

Quadro 3. Tratamento sintomático das manifestações clínicas

Manifestação	Droga de escolha	Duração (semanas)
Artrite	AAS, naproxeno, ibuprofeno	4 a 6
Cardite	Prednisona 1 a 2 mg/kg/dia	4 a 6
	Redução lenta (20%/semana)	8 a 10
Coreia	Haloperidol 1 a 5 mg/dia	8 a 12
	Ácido valproico 20 a 40 mg/kg/dia	8 a 12

Tabela 2. Profilaxia secundária = prevenção de recorrências

Droga/peso	≤ 20 kg	> 20 kg
Penicilina benzatina	600.000 U	1.200.000 U
	Ou	
Penicilina V (2 x/dia)	250 mg	500 mg
Alérgicos:		
Sulfadiazina (1 x/dia)	500 mg	1.000 mg
Eritromicina (2 x/dia)	125 mg	250 mg

Sem cardite: até 21 anos ou 5 anos após último surto, valendo o que cobrir maior período.
Com cardite – Sem sequela: até 25 anos ou 10 anos após último surto, valendo o que cobrir maior período.
Com sequela: até os 40 anos ou por toda vida.
Após cirurgia valvar: por toda vida.

pode prevenir a maioria dos casos de FRA. O agente de escolha é a penicilina, mantida em níveis terapêuticos por 10 dias para a completa erradicação do microrganismo, ressaltando que a incidência da FR é reduzida se o antibiótico for administrado em até 9 dias após o início da faringite[30]. É recomendada penicilina benzatina por via intramuscular em dose única de 600.000 U para crianças que pesam até 20 kg, ou 1.200.000 U para aquelas com peso superior (cerca de 50.000 U/kg)[15].

Como segunda escolha, a fenoximetilpenicilina (penicilina V, com dose de 25 a 50.000 UI/kg/dia, a cada 8 ou 12 horas para crianças, e de 500.000 UI a cada 8 horas para adultos) é a droga de escolha para uso oral. A amoxicilina (30 a 50 mg/kg/dia, a cada 8 ou 12 horas para crianças, e 500 mg a cada 8 horas para adultos) e a ampicilina (100 mg/kg/dia, a cada 8 horas) também podem ser opções de tratamento, embora não tenham superioridade, do ponto de vista de eficácia, em relação à penicilina. Ao se optar pela via de administração oral, a dose, o intervalo das doses e a duração do tratamento de 10 dias devem ser estritamente respeitados para a erradicação do estreptococo.

Nos casos confirmados de alergia à penicilina, é indicada eritromicina por via oral na dose de 30 a 40 mg/kg/dia (máximo de 1 g/dia), divididos em 4 doses, também por 10 dias. De acordo com uma revisão Cochrane 2009, um curso de 3 a 6 dias de antibióticos orais (azitromicina, claritromicina e cefuroxima) é similar ao de 10 dias de penicilina oral, porém esse estudo foi realizado em áreas de baixa prevalência da FR.

Tratamento da FRA

Recomenda-se repouso relativo e antibioticoterapia, mesmo na ausência de faringite no momento do diagnóstico. Os contactantes também devem ser tratados, se apresentarem positividade para o estreptococo.

O tratamento sintomático é instituído para suprimir o processo inflamatório tissular das distintas manifestações clínicas da FR. Para a artrite e a febre, recomendam-se AINH, como ácido acetilsalicílico (80 a 100 mg/kg/dia, máximo de 3 g/dia), naproxeno (10 a 20 mg/kg/dia) ou ibuprofeno (20 a 40 mg/kg/dia) por 4 a 8 semanas, de acordo com a redução das proteínas de fase aguda.

A cardite era tratada com corticoterapia, porém, uma metanálise do Cochrane 2003, atualizada em 2012, que envolveu 8 ensaios clínicos randomizados, com 996 indivíduos com FRA, não encontrou diferença significativa no risco de doenças cardíacas, em 1 ano, entre os grupos tratados com corticosteroides e tratados com aspirina[37]. Da mesma forma, a administração de imunoglobulina intravenosa não alterou a evolução da FRA. Apesar de não haver evidência científica de melhora da lesão valvar que justifique o uso de corticosteroide na cardite, seu uso na cardite moderada e grave, assim como naqueles pacientes que cursam com pericardite, é indicado e tem por objetivo reduzir o tempo de evolução do quadro de cardite, bem como melhorar o processo inflamatório[15]. A cirurgia da válvula deve ser adiada até que a cardite esteja inativa, mas a cirurgia pode ser necessária durante a fase aguda, quando a insuficiência cardíaca é secundária à doença valvar e é refratária ao tratamento medicamentoso.

A coreia é uma manifestação tardia da FR, de evolução benigna e autolimitada na maior parte dos casos, por isso, na coreia leve e moderada, estão indicados repouso e a permanência do paciente em ambiente calmo, evitando-se estímulos externos. Para tratamento sintomático, os fármacos mais utilizados são:

- Haloperidol 1 mg/dia em 2 tomadas, aumentando 0,5 mg a cada 3 dias, até atingir a dose máxima de 5 mg/dia.
- Ácido valproico 10 mg/kg/dia, aumentando 10 mg/kg a cada semana até dose máxima de 30 mg/kg/dia.

- Carbamazepina 7 a 20 mg/kg/dia[15].

Estudos menores sugerem algum benefício com uso da prednisona, porém seu uso não é rotineiramente indicado[16,47].

Profilaxia secundária

Visa a prevenir recorrências das infecções estreptocócicas, que são mais frequentes nos primeiros 2 a 5 anos após o surto inicial da doença, em crianças escolares (7 a 14 anos) e nos pacientes com cardite reumática prévia. Além de prevenir recorrências da doença, reduz a gravidade da cardiopatia residual, de modo a prevenir, consequentemente, mortes decorrentes de valvopatias graves.

A primeira escolha também é a penicilina benzatina, nas mesmas doses recomendadas para a profilaxia primária, com intervalo de 3 semanas. Pacientes com contraindicação para administração de medicação injetável podem utilizar também penicilina V. Nos casos de alergia à penicilina, a sulfadiazina apresenta eficácia comprovada para profilaxia secundária, devendo ser administrada na dose de 500 mg, até 30 kg, e de 1 g, acima de 30 kg. Pacientes em uso dessa droga devem fazer controle de hemograma a cada 15 dias nos primeiros 2 meses de uso e, posteriormente, a cada 6 meses. Leucopenia discreta é achado habitual, não justificando interrupção da droga. Nos casos comprovados de alergia à sulfa e à penicilina, a eritromicina deve ser empregada.

A duração da profilaxia depende da idade do paciente, do intervalo desde o último surto, da presença de cardite no surto inicial, do número de recidivas, da condição social e da gravidade da cardiopatia reumática residual. Para os pacientes que não manifestaram cardite, a profilaxia secundária é mantida por 5 anos após o último surto ou até os 18 anos segundo a OMS e até os 21 anos de idade segundo as diretrizes brasileiras[15]. Naqueles com cardite, porém sem sequela, é prescrita até os 25 anos de idade ou 10 anos após o último surto; já para os pacientes que apresentaram cardite reumática e mantêm doença valvar sequelar, o tratamento deve ser mantido indefinidamente.

É relevante destacar que, havendo boa adesão à profilaxia secundária prescrita, dificilmente reagudizações e novos surtos ocorrerão, de modo que haverá menor risco de doença cardíaca crônica e menor necessidade de cirurgia corretiva, consequentemente com melhor prognóstico final da doença.

Perspectivas

Estratégias para obtenção de vacina antiestreptocócica específica para ser utilizada em indivíduos geneticamente suscetíveis estão sendo desenvolvidas no intuito de estabelecer imunidade contra cepas desencadeadoras da FR.

Conclusões

Por causa da inespecificidade das manifestações clínicas da FR, seu diagnóstico é um dos mais complexos dentro da reumatologia, considerando-se que os critérios de Jones modificados, utilizados atualmente, são pouco específicos. Evidência de infecção estreptocócica é comum em crianças, de modo que estes critérios podem ser facilmente preenchidos mesmo em pacientes portadores de outras patologias, como artrites reativas, artrite idiopática juvenil, anemia falciforme, leucemia etc. Ademais, o estabelecimento do diagnóstico de FR implica a instituição de tratamento prolongado e doloroso em pacientes da faixa etária pediátrica, o que torna essencial a certeza do diagnóstico correto. Neste sentido, anamnese e exame físico detalhados, assim como a análise criteriosa dos exames complementares, são fundamentais para que tal precisão diagnóstica seja alcançada, prevenindo a instituição equivocada de tratamento crônico, prolongado, contínuo e sofrido.

Pontos-chave

1. Não existe exame laboratorial, sinal ou sintoma característico da FR. O diagnóstico é baseado no quadro clínico aliado aos exames complementares; eventualmente, o seguimento evolutivo pode definir o diagnóstico, corrigindo uma hipótese inicial equivocada, ou o surgimento de cardite reumática pode permitir o esclarecimento de episódios anteriores mal definidos.
2. Em quadros articulares isolados iniciais e pouco característicos, não se deve introduzir anti-inflamatórios para não alterar a evolução clássica da artrite da FR. Artrites reativas, artrites de anemias hemolíticas e de leucoses podem se comportar de forma semelhante à da FR. Artralgias inespecíficas e dores em membros não devem ser valorizados, nem mesmo se associados a alterações das provas de fase aguda e/ou evidência de estreptococcia. Artralgia como sinal menor da FR só é válida na ausência de artrite.
3. Por serem comuns na infância, sopros inocentes ou funcionais não devem ser confundidos com os sopros da FR. Neste sentido, o ecocardiograma torna-se de grande importância, podendo diagnosticar e avaliar a gravidade do comprometimento cardíaco com maior exatidão e segurança.
4. Tratamento com penicilina benzatina permanece como agente de escolha para a profilaxia primária e secundária da FR.

Considerações finais

O diagnóstico da FR baseia-se em um alto grau de suspeita clínica aliada à documentação de infecção estreptocócica recente. Portanto, uma análise crítica mais

detalhada dos sinais maiores e menores sugere que talvez os critérios de Jones necessitem de novas revisões, não só pelas suas distintas importâncias diagnósticas, mas também porque alguns deles, como nódulos subcutâneos, eritema marginado e coreia, com frequência são encontrados apenas nos pacientes com cardite, permitindo dúvidas sobre seus valores individuais. Ademais, nódulos subcutâneos e eritema marginado são muito raros na FR e podem aparecer em septicemias, reações a agentes, outras doenças do tecido conectivo e mesmo em crianças sem doença definida. O tratamento padrão-ouro da FR continua sendo a penicilina, e tentativas de obtenção de vacina antiestreptocócica específica estão sendo realizadas, visando a proporcionar um declínio geral desta doença que gera uma elevada morbidade e mortalidade em nosso meio, decorrente de doença cardíaca crônica.

Referências bibliográficas

1. Decourt LV. Doença reumática. 2.ed. São Paulo: Sarvier, 1972. 199p.
2. Martin JM, Green M. Group A streptococcus. Semin Pediatr Infect Dis. 2006;17(3):140-8.
3. Visvanathan K, Manjarez RC, Zabriskie JB. Rheumatic fever. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 1999;1(3):253-8.
4. Goldenstein-Schainberg C, Kiss MHB. Febre reumática. In: Yoshinari NH, Bonfá E (org.). Reumatologia para o clínico. São Paulo: Roca, 2000. p.93-103.
5. Stollerman GH. Current concepts of rheumatic fever. The Internet Journal of Cardiology. 2003;2(1).
6. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. Lancet. 2005;366(9480):155-68.
7. Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. Autoimmunity Reviews. 2014;13: 503-7.
8. Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. Heart. 2008;94: 1534-40.
9. Wolfe RR. Incidence of acute rheumatic fever: a persistent dilemma. Pediatrics. 2000;105(6):1375.
10. Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. Curr Opin Rheumatol. 2000;12(5):410-4. Review.
11. Stollerman GH. Rheumatic fever in the 21st century. Clin Infect Dis. 2001;33(6): 806-14.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Fonte: Datasus/Funasa/MS, 2005. Disponível em: www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm.
13. Silva NA, Pereira BAF. Acute rheumatic fever. Still a challenge. Rheum Clin North Am. 1997;23:545-68.
14. Silva CHM, Pediatric Rheumatology Committee. S. Paulo Society of Pediatrics: Rheumatic fever: a multicenter study in the State of São Paulo. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo. 1999;54:85-90.
15. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C et al. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Arq Bras Cardiol. 2009;93(3 supl.4):1-18.
16. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen J, Weinblatt M, Weissman M (eds.). Rheumatology. 6.ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2015.
17. Azevedo PM, Pereira RR, Guilherme L. Understanding rheumatic fever. Rheumatol Int. 2012;32(5):1113-20.
18. Kaplan EL, Bisno AL. Antecedent streptococcal infection in acute rheumatic fever. Clin Infect Dis. 2006;43(6):690-2.
19. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Kalil J. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a brazilian population. Circulation. 1991;83:1995-8.
20. Goldenstein-Schainberg C. Antibodies to ribosomal 24-33kDa doublet of human central nervous system in rheumatic (Sydenham's) chorea. Arthritis Rheum. 1996;39(9):S305.
21. Goldenstein-Schainberg C. Etiopatogenia da febre reumática. In: Oliveira SKF, Azevedo ECL (org.). Reumatologia pediátrica. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p.365-7.
22. McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? Lancet Infect Dis. 2004;4(4):240-5.
23. Essop MR, Peters F. Contemporary issues in rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. Circulation. 2014;130:2181-8.
24. Engel ME, Stander R, Vogel J, Adeyemo AA, Mayosi BM. Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis of twin studies. PLoS One. 2011;6:e25326.
25. Kaplan EL. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. Heart. 2005;91(1):3-4.
26. Hayata ALS, Carrasco S, Goldenstein-Schainberg C. Impaired passive apoptosis and CD28 expression on peripheral blood mononuclear cells from patients with acute rheumatic fever and polyarthritis. Arthritis Rheum. 2005;52(9):S302.
27. Haydardedeoglu FE, Tutkak H, Kose K, Duzgun N. Genetic susceptibility to rheumatic heart disease and streptococcal pharyngitis: association with HLA-DR alleles. Tissue Antigens. 2006;68(4):293-6.
28. Fae KC, da Silva DD, Oshiro SE, Tanaka AC, Pomerantzeff PM, Douay C et al. Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart-intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. J Immunol. 2006;176:5662-70.
29. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. Heart. 2005;91(8):1019-22.
30. Dajani AS. Special writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever – Jones criteria, 1992 update. JAMA. 1992;268:2069-73.
31. Shulman ST. T. Duckett Jones and his criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever. Pediatr Ann. 1999;28(1):9-12.
32. Williamson L, Bowness P, Mowat A, Ostman-Smith I. Lesson of the week: difficulties in diagnosing acute rheumatic fever-arthritis may be short lived and carditis silent. BMJ. 2000;320(7231):362-5.
33. Ferrieri P; Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones criteria workshop. Circulation. 2002;106(19):2521-3.
34. Lennon D. Acute rheumatic fever in children: recognition and treatment. Paediatr Drugs. 2004;6(6):363-73.
35. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva AN. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of acute rheumatic fever. Cardiol Young. 2005;15(6):583-8.
36. Meira ZM, Goulart EM, Mota C de C. Comparative study of clinical and Doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. Arq Bras Cardiol. 2006;86(1):32-8.
37. Cilliers A, Manyemba J, Adler AJ, Saloojee H. Antiinflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev. 2012;6:CD003176.
38. Vieira FM, Figueiredo CR, Soares MC, Weckx LY, Santos O, Magalhaes G et al. Prevalence of *Streptococcus pyogenes* as an oropharynx colonizer in children attending daycare: a comparative study of different regions in Brazil. Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed). 2006;72(5):587-91.
39. Arquedas A, Mohs E. Prevention of rheumatic fever in Costa Rica. J Pediatr. 1992;121:569-72.
40. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever. Pediatrics. 1995;96:758-64.
41. Stollerman GH. Can we eradicate rheumatic fever in the 21st century? Indian Heart J. 2001;53(1):25-34.
42. Stollerman GH. Current issues in the prevention of rheumatic fever. Minerva Med. 2002;93(5):371-87.
43. Cilliers A. Treating acute rheumatic fever. BMJ. 2003;327:631-2.
44. Brook I, Dohar JE. Management of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis in children. J Fam Pract. 2006;55(12):S1-11; quiz S12.
45. Dale JB. Group A streptococcal vaccines. Infect Dis Clin North Am. 1999;13(1):227-43, viii.
46. Guilherme L, Fae KC, Higa F, Chaves L, Oshiro SE, Freschi de Barros S et al. Towards a vaccine against rheumatic fever. Clin Dev Immunol. 2006;13(2-4):125-32.41.
47. Paz JA, Silva CA, Marques-Dias MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. Pediatr Neurol. 2006;34:264-9.

Lúpus Eritematoso Sistêmico 12

Eduardo Ferreira Borba Neto
Luciana Parente Costa Seguro
Sandra Gofinet Pasoto
Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

SUMÁRIO

Introdução e definição

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos e considerada o protótipo das doenças mediadas por imunocomplexos. Caracteriza-se pela apresentação clínica polimórfica que, nas suas fases iniciais, pode dificultar o diagnóstico preciso. Esta diversidade de manifestações sistêmicas torna esta doença uma das mais desafiadoras, mas também uma das mais fascinantes do ponto de vista clínico[1,2].

Em virtude das lesões cutâneas típicas, o LES foi considerado por muito tempo uma doença restrita às manifestações de pele, até que, no fim do século XIX, William Osler constatou em necrópsias a gravidade dos comprometimentos orgânicos. Desde então, criou-se o errôneo conceito de enfermidade rara e intratável, o qual, na verdade, permanece arraigado ao seu nome até os dias de hoje[1,2].

A melhor compreensão desta patologia ocorreu com os conhecimentos da imunologia na metade do século XX, com a descrição do fenômeno da célula LE em 1948 e, depois, nas décadas de 1960 e 1970, após a descoberta dos fatores antinucleares (FAN).

As manifestações clínicas podem aparecer de maneira isolada, consecutiva ou aditiva no decorrer do tempo, sobretudo nos primeiros 5 anos da doença, que é o período em que a enfermidade habitualmente mostra os locais preferenciais de comprometimento.

Recentemente, foram propostos novos critérios de classificação do LES (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus – SLICC Classification Criteria*) (Quadro 1)[3]. Para o preenchimento destes critérios, o paciente deve apresentar pelo menos 4 dos critérios (com pelo menos 1 clínico e 1 laboratorial) de forma simultânea ou evolutiva. Nestes novos critérios, foram ampliadas as manifestações clínicas, principalmente as cutâneas e as neurológicas. Além disso, foi dada maior relevância ao comprometimento renal, o qual, se confirmado histologicamente e na presença de FAN ou do anticorpo anti-dsDNA, já possibilita a classificação como LES. Este novos critérios representaram um pequeno aumento da sensibilidade para o diagnóstico de LES, sem diminuição da especificidade quando comparados aos critérios anteriores[4,5].

Cabe salientar ainda que existem outros sinais e sintomas que, embora não constem destes critérios, podem frequentemente estar presentes e complementam a suspeita clínica. Neste sentido, torna-se imperativo verificar de forma minuciosa o envolvimento pregresso dos sistemas, pesquisando sobretudo os sintomas mais encontrados na doença, na busca de subsídios para o diagnóstico.

Dados epidemiológicos

De modo característico, o LES é muito mais prevalente em mulheres, principalmente na idade fértil, sendo que os seus primeiros sinais e sintomas iniciam-se entre a 2ª e a 3ª décadas de vida, nas quais o predomínio do sexo feminino é de 10:1. Entretanto, a doença pode ocor-

Quadro 1. Systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus – Slicc classification criteria[3]

Critérios clínicos
1) Lúpus cutâneo agudo Erupção malar Lúpus bolhoso Necrose epidérmica tóxica decorrente do LES Erupção maculopapular decorrente do LES Fotossensibilidade (na ausência de dermatomiosite) Lúpus cutâneo subagudo
2) Lúpus cutâneo crônico Erupção discoide clássica: localizada (acima do pescoço); generalizada (acima e abaixo do pescoço) Lúpus hipertrófico (verrucoso) Paniculite lúpica (lúpus profundo) Lúpus de mucosas Lúpus eritematoso tumidus Lúpus pernio Sobreposição lúpus discoide/líquen plano
3) Úlceras orais Palato, boca, língua ou úlceras nasais (na ausência de outras causas, como doença de Behçet, vasculites, doença inflamatória intestinal, artrite reativa, herpesvírus etc.)
4) Alopecia não cicatricial (na ausência de outras causas, como alopecia areata, drogas, deficiência de ferro e alopecia androgênica)
5) Sinovite Envolvendo duas ou mais articulações e caracterizada por edema ou derrame articular, ou artralgia em duas ou mais articulações com rigidez matinal ≥ 30 min
6) Serosite Pleurite (dor pleurítica típica por mais de 1 dia ou derrame ou atrito pleural) Pericardite (dor pericárdica típica com melhora na posição sentada por mais de 1 dia ou derrame ou atrito pericárdico ou evidência eletrocardiográfica de pericardite)
7) Renal Relação proteína/creatinina urinária (ou proteinúria de 24 horas) > 500 mg/24 h ou Cilindros hemáticos
8) Neurológico Convulsão Psicose Mononeurite múltipla (na ausência de outras causas, como vasculites primárias) Mielite Neuropatia periférica ou craniana (na ausência de outras causas, como vasculites primárias, infecção e diabetes melito) Estado confusional agudo (na ausência de causas toxicometabólicas, uremia, drogas)
9) Anemia hemolítica
10) Leucopenia (< 4.000/mm³) ou linfopenia (< 1.000/mm³) pelo menos 1 vez (na ausência de outras causas, como uso de glicocorticoides, drogas e infecção)
11) Trombocitopenia (< 100.000/mm³) pelo menos 1 vez (na ausência de outras causas, como drogas, hipertensão portal e púrpura trombocitopênica trombótica)
(continua)

Quadro 1. Systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus – Slicc classification criteria[3] *(contiuação)*

Critérios imunológicos
1) Anticorpo antinuclear (FAN) positivo
2) Anticorpo anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA) positivo (no caso da técnica de ELISA: 2 vezes acima do valor de referência)
3) Anticorpo anti-Sm positivo
4) Anticorpo antifosfolípide positivo (qualquer um dos abaixo): Anticoagulante lúpico Teste falso-positivo para sífilis (VDRL falso-positivo) Anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM) títulos moderados a altos Anti-beta-2 glicoproteína I (IgA, IgG ou IgM)
5) Complemento baixo (C3, C4, CH50)
6) Teste e Coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica
Classificar LES: 4 ou mais critérios (pelo menos 1 clínico e 1 imunológico), que não precisam estar presentes concomitantemente. Classificar LES: nefrite definida por biópsia renal mais FAN e/ou anti-dsDNA positivos.

rer também em crianças e em idosos, porém com menor predomínio do sexo feminino nestes extremos de idade.

O LES é uma doença universal encontrada em todas as etnias e em diferentes áreas geográficas, mas parece ser mais prevalente na raça negra. É interessante notar uma determinada agregação de doenças autoimunes na família de pacientes com LES, pois aproximadamente 10 a 20% destes pacientes apresentam história familiar de alguma doença autoimune ou mesmo de lúpus[1,2].

A prevalência do LES é variável conforme as regiões geográficas em decorrência da distribuição étnica e de gêneros, fatores ambientais e socioeconômicos, sendo de até 50,8 por 100.000 habitantes na cidade de São Francisco, nos EUA[6].

Etiologia e fisiopatologia

Apesar dos progressos na identificação e da melhor caracterização dos autoanticorpos que comprovam a disfunção imunológica do LES, a sua patogênese ainda necessita de maiores esclarecimentos. Certamente, a doença é multifatorial e várias condições desempenham um papel predisponente ou coadjuvante na doença[1,2].

O componente genético merece destaque dentre os fatores envolvidos na patogênese. Sabe-se que existe no LES maior frequência de certos haplótipos dos antígenos de histocompatibilidade (HLA), tanto de classe I (B8) como de classe II (DR3, DR2, DQw1 e DQw2), que se localizam no braço curto do cromossomo 6. De maneira curiosa, deficiências de frações de complemento, notadamente C2 e C4, que são observadas no LES com frequência, também estão ligadas aos haplótipos DR2 e DR3, respectivamente.

Estudos recentes sobre o genoma no LES identificaram várias associações, como o STAT4 (*signal transduction and activator of transcription 4*), IRF5 (*interferon re-*

gulatory factor) e o ITGAM (*integrin alpha M*)[6,7]. De fato, mais de 20 *loci* de suscetibilidade foram identificados até o momento[6]. Além disso, existe maior concordância da doença em gêmeos monozigóticos, que não é total, o que reforça a influência de outros fatores[1,2].

A participação hormonal na patogênese do LES se baseia na maior incidência e prevalência do LES na população fértil feminina e em modelos experimentais. Comprovadamente, existe na doença um metabolismo anormal de hormônios sexuais, com aumento da 16-alfa-hidroxiestrona e de prolactina, e alterações no metabolismo dos androgênios, com diminuição de testosterona nos homens e de de-hidroepiandosterona nas mulheres com lúpus.

A influência dos fatores ambientais também é bem documentada, principalmente com a comprovação de que a exposição à luz solar agrava ou desencadeia a doença. A luz ultravioleta, em especial com a irradiação beta, é capaz de induzir e exacerbar a atividade inflamatória, tanto nos quadros cutâneos quanto sistêmicos do lúpus. A participação de diversos agentes infecciosos, particularmente virais, como mixovírus, reovírus, parvovírus, retrovírus tipo C, vírus Epstein-Barr (EBV), na gênese da doença sempre foi considerada, embora a relação destes agentes com a doença não seja universal. Além do possível envolvimento no desenvolvimento da doença em indivíduos geneticamente predispostos, os gatilhos infecciosos estão implicados no desencadeamento dos episódios de exacerbação do LES. Particularmente quanto ao EBV, é interessante notar que apresenta mimetismo molecular com os antígenos Ro/SS-A e Sm, o que poderia levar à ocorrência de reatividade cruzada com antígenos próprios e, consequentemente, contribuir para o desencadeamento de autoimunidade[7].

Da mesma forma, o papel de diversas substâncias químicas como desencadeantes do lúpus propriamente dito também é conhecido. Existe uma forma especial de doença, denominada lúpus induzido por drogas, que se distingue do LES idiopático pela associação temporal do uso de determinados medicamentos, pela apresentação de um quadro clínico mais leve, em geral, sem acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC) e pela presença de altos títulos de anticorpos anti-histona de forma isolada.

Embora certamente exista a influência destes fatores, é importante ressaltar que a produção anormal de autoanticorpos pelas células B é o principal evento no LES, e esta alteração é a principal característica da doença. Alguns destes anticorpos são extremamente específicos do LES, como o anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA), anti-Smith (anti-Sm) e anti-P, mas outros anticorpos encontrados no LES, como anti-U1RNP, anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B, também podem ser identificados em outras doenças autoimunes. Estudos recentes sugerem que a apoptose, ou morte celular programada, contribui para a resposta imunológica inadequada do lúpus por meio da exposição de antígenos celulares[7]. Além disso, o tabagismo talvez seja outro fator ambiental envolvido no desenvolvimento do LES[6].

Quadro clínico

O lúpus é uma doença pleomórfica, cujo diagnóstico se baseia fundamentalmente no quadro clínico que, associado aos dados laboratoriais e sorológicos, favorece a definição.

O LES, na fase inicial, acomete com maior frequência o sistema osteoarticular e o cutâneo e, de forma mais grave, o renal e o SNC.

Sintomas gerais e constitucionais

A anorexia e a perda insidiosa de peso podem ser identificadas no início do quadro e até preceder em meses o aparecimento de manifestações orgânicas. A febre como primeiro sinal clínico de LES pode ocorrer em cerca de 50% dos casos, sendo principalmente observada em crianças e adolescentes e, com frequência, associada aos sintomas consumptivos. Apesar da alta frequência, o LES como causa de febre de origem indeterminada perfaz menos de 5% destes casos. Neste sentido, faz diferencial com outras patologias sistêmicas ou mesmo infecções crônicas e, quando associado à linfoadenopatia, também com doenças linfoproliferativas. É importante lembrar que a linfoadenopatia no LES é encontrada em 30 a 80% dos pacientes, é mais frequente nas crianças, pode ser generalizada ou localizada, com certo predomínio das cadeias cervical e axilar. Nestes casos, o LES pode ser confundido com a doença de Kikuchi pela semelhança das manifestações clínicas, e a histopatologia do linfonodo é de grande auxílio na diferenciação.

Da mesma forma, a hepatoesplenomegalia febril como apresentação inicial de LES exige diferencial com as doenças linfoproliferativas. Cabe lembrar que, nestas eventualidades, a pesquisa dos FAN pode não ser discriminativa de LES, uma vez que tais fatores podem ser encontrados em ambas as doenças, mas a pesquisa de anticorpos específicos de LES (anti-Sm e anti-dsDNA) pode ser de grande valia nesta diferenciação.

Lesões cutâneas

As lesões cutâneas são de grande importância no reconhecimento do LES, tanto que constituem uma parte importante dos critérios de classificação (Quadro 1). No início da doença, as manifestações cutâneas são extremamente frequentes, correspondendo a cerca de 70% dos casos, o que facilita a suspeita, e são observadas em mais de 90% dos pacientes lúpicos em algum momento da doença[8].

O lúpus cutâneo agudo é o mais conhecido no LES, e a forma localizada é descrita como *rash* malar ou *rash* em asa de borboleta (Figura 1), notadamente simétrica e fortemente associada à fotossensibilidade. A lesão é encontrada em 20 a 60% dos pacientes lúpicos, sendo exacerbada ou precipitada após exposição à radiação ultravioleta. A característica destas lesões é a evolução para hiperpigmentação após resolução da fase inflamatória ini-

cial, que, por vezes, pode ser confundida com o cloasma. A forma generalizada é conhecida como *rash* maculopapular ou dermatite lúpica fotossensível e se apresenta como erupção exantematosa ou morbiliforme generalizada.

Por outro lado, o lúpus cutâneo crônico engloba uma série de lesões, nas quais a discoide é a mais conhecida. Inicialmente, a lesão discoide clássica é caracterizada por placa eritematosa e hiperpigmentada que evolui com lentidão na periferia, deixando uma cicatriz central hipopigmentada com atrofia (Figura 2). Na maioria das vezes, esta lesão é única e preferencialmente encontrada na face, no couro cabeludo, no pavilhão auricular e no pescoço. As úlceras orais (Figura 3) também fazem parte dos critérios de classificação; geralmente, não são dolorosas e são encontradas em até 25% dos pacientes, sendo relacionadas à atividade inflamatória da doença, o que justifica um exame clínico minucioso se houver suspeita da doença.

O lúpus cutâneo subagudo é uma entidade à parte do LES, caracterizado pela presença de lesões eritematosas papuloescamosas (tipo psoriasiformes) ou anulares (tipo placas policíclicas), localizadas sobretudo em regiões de exposição solar (face, vespertílio e braços) (Figura 4). Ambas as formas de lesão estão fortemente associadas à fotossensibilidade e à presença dos anticorpos anti-Ro/SS-A. Embora aproximadamente metade destes pacientes preencha os critérios de classificação de LES, somente 10 a 15% evoluem para formas graves de comprometimento sistêmico. As lesões evoluem após o tratamento sem deixar cicatrizes profundas, mas produzem áreas de hipopigmentação, tipo vitiligoides, que podem se tornar permanentes.

Ainda fazem parte do LES algumas outras lesões cutâneas não específicas, cuja importância reside na alta frequência na doença: a alopecia, a vasculite cutânea e o livedo reticular. A alopecia difusa pode ser observada em até 50% dos casos, podendo ser o primeiro sinal clínico, e está diretamente relacionada com a atividade inflamatória, podendo até anteceder outras manifestações de exacerbação da doença. Em geral, existe recuperação após a remissão do surto inflamatório, embora, em casos mais graves e em formas mais agressivas, possa se tornar definitiva. A vasculite cutânea é identificada em 20 a 70% dos casos, variando desde lesões do tipo urticária até grandes úlceras necróticas. O padrão de vasculite é determinado pelo nível e pela intensidade do dano inflamatório dos vasos comprometidos (Figura 5). Além do processo inflamatório dos vasos, os pacientes com LES ainda podem apresentar quadro de vasculopatia trombótica decorren-

■ **Figura 1.** *Rash* malar.

■ **Figura 2.** Lesão discoide.

■ **Figura 3.** Úlcera oral.

■ **Figura 4.** Lúpus cutâneo subagudo.

■ **Figura 5.** Vasculite em mãos.

te da síndrome dos anticorpos antifosfolípides (SAF), caracterizada por formação de trombos recorrentes envolvendo vasos de todos os tamanhos, mas sem sinais significativos de inflamação.

O fenômeno de Raynaud, fortemente associado à presença dos anticorpos anti-U1RNP, também pode ser a primeira manifestação da doença, e sua frequência e intensidade estão condicionadas à exposição ao frio.

Manifestações musculoesqueléticas

São frequentes nas fases iniciais de doença, sendo que artralgia e/ou artrite podem ser a principal queixa em aproximadamente 75 a 80% dos indivíduos no momento do diagnóstico. Nesta fase, a natureza transitória da poliartrite pode determinar certa dificuldade, uma vez que o derrame articular constatado ao exame nem sempre é percebido pelos pacientes. Entretanto, os quadros articulares tornam-se mais marcantes no curso da doença quando comprometem até 90% dos pacientes. Apesar de não existir um padrão articular, a maioria dos casos cursa com quadros de poliartrite simétrica episódica, de caráter migratório ou aditivo, e quase sempre não deformante. Por vezes, a rigidez matinal é bastante proeminente e o diagnóstico de LES pode ser facilmente confundido com o da artrite reumatoide, visto que também compromete pequenas e grandes articulações, na maioria de vezes de forma simétrica. A presença de fator reumatoide em aproximadamente 25% no LES também contribui para esta dificuldade diagnóstica, o que determina uma atenção especial às pacientes femininas jovens que apresentam inicialmente poliartrite com características clínicas de artrite reumatoide.

Na evolução da doença, cerca de 10 a 15% dos casos apresentam artropatia crônica ou artropatia tipo Jaccoud, que se caracteriza por desvio ulnar seguido de subluxação, deformidades do tipo pescoço-de-cisne e subluxação das interfalângicas do polegar. Estas deformidades são decorrentes da instabilidade provocada pelo processo inflamatório crônico da cápsula articular, dos ligamentos e dos tendões. Mesmo nesta fase tardia do LES, estas deformidades reversíveis podem ser confundidas, à inspeção, com aquelas decorrentes da artrite reumatoide, cuja diferenciação está na possibilidade de redução e alinhamento, ao exame clínico, nos pacientes com LES. Outro quadro articular importante no LES é a necrose avascular, que pode acometer vários sítios, sendo o mais frequente a cabeça femoral e, na maioria dos casos, associada ao tratamento com glicocorticoides.

A tenossinovite pode ocorrer em até 10% dos pacientes em qualquer fase da doença e ser independente do envolvimento articular. Mialgia generalizada é comum durante os episódios de exacerbação clínica da doença, por isso, pode ser a queixa inicial em 40 a 45% dos casos. Entretanto, a miosite inflamatória envolvendo musculatura proximal com elevação de enzimas musculares, como a creatinofosfoquinase (CPK) e a aldolase, ocorre em uma porcentagem menor, ao redor de 5 a 10%.

Envolvimento cardiovascular

Pode se manifestar por pericardite sintomática em 20 a 30% durante o curso da doença e pode ser observada como primeira manifestação em 5% dos casos de LES. O quadro agudo pode ser isolado ou fazer parte de serosite generalizada, particularmente associada à pleurite. Os sintomas clássicos de pericardite variam desde discretos e transitórios até graves e persistentes, sendo que o atrito pericárdico pode ser encontrado mesmo em indivíduos assintomáticos. É interessante notar que o ecocardiograma pode revelar derrame ou espessamento pericárdico em até 30% dos pacientes lúpicos durante o acompanhamento, frequência inferior à observada nas autopsias, em que o achado de pericardite é de aproximadamente 50%. A evolução é habitualmente subaguda ou crônica, explicando a rara tendência ao tamponamento. A miocardite clínica é encontrada sobretudo no decorrer do LES, sendo caracterizada por taquicardia persistente e sinais clínicos de insuficiência cardíaca de instalação aguda, em geral acompanhada de alterações no mapeamento cardíaco e em enzimas musculares. A endocardite de Libman-Sacks é classicamente descrita pela presença de vegetações verrucosas localizadas próximas às bordas valvares. Estas vegetações podem ser encontradas em até 50% dos casos autopsiados e se desenvolvem em qualquer válvula, havendo, no entanto, predileção pela mitral. Em geral, estas lesões não produzem repercussão clínica e são habitualmente diagnosticadas no ecocardiograma. A aterosclerose precoce nos pacientes lúpicos é, na atualidade, uma importante causa de mortalidade na doença em decorrência de infarto agudo do miocárdio. Este processo é multifatorial, com a contribuição das lesões endoteliais, das dislipidemias, da menopausa precoce, da hipertensão arterial e da insuficiência renal.

A pleurite é uma manifestação pulmonar frequente, ocorrendo em 40 a 60% dos casos, assim como o derrame pleural, que ocorre em 16 a 40% durante o curso da doença. A doença intersticial pulmonar é rara, mas faz importante diferencial com infecções bacterianas ou oportunistas. A hipertensão pulmonar primária pode ocorrer de forma leve em até 10% dos pacientes, mas exige descartar tromboembolismo pulmonar, principalmente relacionado a SAF e outros estados de hipercoagulabilidade.

Sistema nervoso

Engloba uma série de condições neurológicas que são identificadas entre 25 e 70% dos pacientes. Uma padronização de nomenclatura para as síndromes neuropsiquiátricas no LES foi recentemente sugerida e as manifestações foram classificadas em 19 síndromes subdivididas em dois grandes grupos: SNC e sistema nervoso periférico (SNP) (Quadro 2)[9]. Didaticamente, estas condições podem ser sudivididas em difusas, nas quais fazem parte dos critérios a convulsão, a psicose e o estado confusional agudo, e os quadros focais. A maioria dos quadros

epilépticos é do tipo grande-mal, de eventos tônico-clônicos e associação temporal com a doença ou com períodos de exacerbação, e reforçam a hipótese de LES. Os distúrbios de comportamento também são muito frequentes e podem ocorrer em aproximadamente metade dos pacientes. A psicose ocorre em até 10% dos casos e pode se manifestar em diferentes formas, como esquizofrenia e distúrbios bipolares. Embora não estejam presentes em todos os quadros neuropsiquiátricos, os anticorpos antiproteína P ribossômica (anti-P) podem auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento de alguns pacientes com quadros psiquiátricos graves associados à doença, em particular psicose e depressão. Os quadros difusos incluem ainda a cefaleia, o pseudotumor cerebral e a síndrome orgânica cerebral, caracterizada por distúrbio de função mental com delírio, inadequação emocional, prejuízo da memória ou concentração. Nos quadros focais, encontra-se o acidente vascular cerebral (AVC), a mielite transversa, a síndrome de Guillain-Barré, a meningite asséptica, a neuropatia craniana e a periférica (mononeurite multiplex), além de distúrbios do movimento como tremores, coreia e parkinsonismo. O mais importante no diagnóstico do lúpus como causa de alterações do sistema nervoso é afastar as demais condições que o justifiquem, como infecção, anormalidades metabólicas, hemorragias, tromboses, hipertensão arterial e intoxicação medicamentosa.

Envolvimento renal

A nefrite lúpica ainda é uma das maiores preocupações na doença e exige maior atenção tanto no início como no seguimento dos pacientes. É interessante notar que a maioria dos quadros renais se apresenta nos primeiros 5 anos de LES, mas podem ser detectados em qualquer momento do curso, o que determina monitoração cuidadosa e regular no seguimento. A identificação precoce é extremamente importante para adequação do tratamento. Deve-se ter sempre em mente que os sintomas e os sinais específicos de nefrite só ocorrem em avançado grau de síndrome nefrótica ou insuficiência renal.

É importante salientar que, embora a proteinúria e a presença de cilindros façam parte dos critérios de classificação da doença (Quadro 1), outros parâmetros, como hematúria e aumento de creatinina, devem ser considerados para o diagnóstico de glomerulonefrite (GN). A identificação precisa só pode ser definida frente à biópsia renal de acordo com a classificação histológica proposta pela Organização Mundial da Saúde (Quadro 3)[10], sendo necessários, no mínimo, de 10 a 15 glomérulos para uma análise fidedigna do padrão de nefrite lúpica.

A GN mesangial (classe II) é encontrada em aproximadamente 10 a 20% dos casos renais, sendo caracterizada por hematúria e proteinúria discretas (é raro exceder 1 a 1,5 g nas 24 horas) com função renal preservada e na ausência de hipertensão arterial. A GN proliferativa focal (classe III) é encontrada em 10 a 20% dos casos e se caracteriza por sedimento nefrítico acompanhado de proteinúria, por vezes nefrótica (20 a 30%), com hematúria, cilindrúria, hipertensão e discreta perda de função renal. A GN proliferativa difusa (classe IV), a mais grave das nefrites, corresponde a 40 a 60% dos casos e é caracterizada por uma combinação de sedimento nefrítico e nefrótico, com proteinúria e hematúria mais significativas. A hipertensão arterial está invariavelmente presente e a insuficiência renal é marcante. A GN membranosa (classe

Quadro 2. Síndromes neuropsiquiátricas do lúpus eritematoso sistêmico segundo o Comitê de Nomenclatura do Colégio Americano de Reumatologia[9]

Sistema nervoso central Meningite asséptica
Doença cerebrovascular Síndrome desmielinizante Cefaleia (incluindo enxaqueca e hipertensão intracraniana benigna) Distúrbio do movimento (coreia) Mielopatia Crises convulsivas Estado confusional agudo Distúrbios de ansiedade Disfunção cognitiva Alterações do humor Psicose
Sistema nervoso periférico Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré) Distúrbios autonômicos Mononeuropatia Miastenia gravis Neuropatia craniana Plexopatia Polineuropatia

Quadro 3. Classificação das glomerulonefrites lúpicas (segundo a OMS)

I - Normal
II - Mesangial
III - Proliferativa segmentar e focal
IV - Proliferativa difusa
V - Membranosa
VI - Esclerose glomerular

Quadro 4. Índices de atividade e cronicidade da nefrite lúpica[11]

Índice de atividade (0 a 24)	Índice de cronicidade (0 a 12)
Hipercelularidade glomerular	Lesões glomerulares
Exsudato de leucócitos	Esclerose glomerular
Necrose fibrinoide/cariorrexe	Crescentes fibróticos
Crescentes celulares	
Trombos hialinos	Lesões túbulo-intersticiais
Inflamação túbulo-intersticial	Atrofia tubular
Fibrose intersticial	

As lesões são pontuadas individualmente de 0 a 3 (ausente, leve, moderada, grave). Necrose/cariorrexe e crescentes celulares têm peso 2.

V) é identificada por síndrome nefrótica e ocorre em 10 a 20% dos casos.

A análise dos índices de atividade e cronicidade renais pode ser útil no delineamento da terapêutica dos pacientes. o Quadro 4 descreve os principais parâmetros utilizados nesta graduação, em que a pontuação máxima de atividade é 24 e a da cronicidade é 12[11], e que são determinados a partir da pontuação dos principais achados histológicos, com enfoque no processo de inflamação e sequela.

Recentemente, foram publicados os critérios de classificação da GN lúpica da *International Society of Nephrology e Renal Pathology Society* (Quadro 5)[12]. As classes I e II englobam as GN com depósito de imunocomplexos no mesângio, a classe I sem hipercelularidade mesangial e a classe II, com hipercelularidade. A classe III corresponde à GN focal atingindo < 50% do total de glomérulos; a classe IV corresponde à GN difusa envolvendo 50% ou mais dos glomérulos; a classe V engloba a GN membranosa e, na classe VI, estão as lesões escleróticas avançadas. As classes III e IV têm subdivisões: lesões ativas e escleróticas. A classe IV também tem subdivisões que discriminam acometimento segmentar ou global. O diagnóstico histopatológico deve ainda incluir descrições do acometimento túbulo-intersticial e vascular. Os achados histológicos não estão limitados aos glomérulos, ocorrendo também infiltrados inflamatórios intersticiais, vasculites e lesões tubulares, as quais podem inclusive ser as alterações histológicas mais graves e são importantes para o prognóstico[12].

De acordo com as recomendações do *American College of Rheumatology*[13], a biópsia renal é indicada para todos os pacientes lúpicos com evidência clínica de GN ativa, a não ser no caso de contraindicações para este procedimento. Além da classificação histológica, podem ser avaliadas a atividade e a cronicidade do acometimento renal, bem como a ocorrência de alterações tubulares e vasculares. Podem também ser identificadas outras causas de lesão renal por comorbidades associadas, como a necrose tubular aguda por hipovolemia ou toxicidade medicamentosa. A biópsia é recomendada para os pacientes lúpicos com:

- Aumento da creatinina sem causa definida, como hipovolemia ou toxicidade medicamentosa.
- Proteinúria ≥ 1 g/24 horas.
- Proteinúria ≥ 0,5 g/24 horas mais hematúria > 5 hemácias/campo.
- Proteinúria ≥ 0,5 g/24 horas mais cilindros celulares no exame de urina I.

Alterações hematológicas

A série branca é a mais frequentemente alterada, com leucopenia e linfopenia isoladas ou associadas. Estas alterações ocorrem em até 70% dos casos e podem preceder as manifestações clínicas, sendo de grande auxílio

Quadro 5. Classificação da glomerulonefrite (GN) lúpica segundo a International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society[12]

Classe	Descrição
Classe I	Nefrite lúpica mesangial mínima: glomérulos normais à microscopia óptica, com depósitos imunes mesangiais à imunofluorescência
Classe II	Nefrite lúpica mesangial proliferativa: hipercelularidade mesangial à microscopia óptica, com depósitos imunes mesangiais
Classe III	Nefrite lúpica focal*: GN endocapilar ou extracapilar; focal, segmentar ou global; ativa ou inativa, envolvendo < 50% dos glomérulos, com depósitos imunes subendoteliais focais, com ou sem alterações mesangiais
Classe III (A)	Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa focal
Classe III (A/C)	Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa focal e esclerosante
Classe III (C)	Lesões inativas crônicas com cicatrizes glomerulares: nefrite lúpica esclerosante focal
Classe IV	Nefrite lúpica difusa†: GN endocapilar ou extracapilar; difusa, segmentar ou global; ativa ou inativa; envolvendo · 50% dos glomérulos, com depósitos imunes subendoteliais difusos, com ou sem alterações mesangiais. Esta classe é dividida em nefrite lúpica segmentar difusa (IV-S) quando ≥ 50% dos glomérulos envolvidos têm lesões segmentares, e nefrite lúpica global difusa (IV-G) quando ≥ 50% dos glomérulos envolvidos têm lesões globais. Uma lesão segmentar é definida como uma lesão glomerular que envolva menos da metade do glomérulo. Essa classe inclui casos com depósitos difusos em alça de arame.
Classe IV-S (A)	Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa segmentar difusa
Classe IV-G (A)	Lesões ativas: nefrite lúpica proliferativa global difusa
Classe IV-S (A/C)	Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa segmentar difusa e esclerosante
	Lesões ativas e crônicas: nefrite lúpica proliferativa global difusa e esclerosante
Classe IV-S (C)	Lesões inativas crônicas com cicatrizes: nefrite lúpica segmentar difusa esclerosante
Classe IV-G (C)	Lesões inativas crônicas com cicatrizes: nefrite lúpica global difusa esclerosante
Classe V	Nefrite lúpica membranosa: depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à microscopia óptica e à imunofluorescência ou à microscopia eletrônica, com ou sem alterações mesangiais. A nefrite lúpica classe V pode ocorrer associada às classes III ou IV
Classe VI	Nefrite lúpica com esclerose avançada: > 90% dos glomérulos globalmente esclerosados, sem atividade residual

*Indica a proporção dos glomérulos com lesões ativas e com lesões escleróticas.
†Indica a proporção de glomérulos com necrose fibrinoide e/ou crescentes celulares.

diagnóstico. O monitoramento destes parâmetros é útil no acompanhamento de doença, pois a diminuição de seu número em geral reflete a atividade do lúpus, desde que excluído o uso de medicações imunossupressoras. A anemia pode ser identificada em até 80% dos pacientes com lúpus em alguma fase da doença e pode ser classificada em imune e não imune. A mais comum das anemias não imunes é a da doença crônica, seguida pela anemia ferropriva e a secundária à doença renal. A anemia hemolítica Coombs positivo é a principal representante do grupo das anemias imunes e é a única que faz parte dos critérios de classificação da doença, podendo preceder em anos outras manifestações clínicas. Outra forma de hemólise identificada é a anemia hemolítica microangiopática, caracteristicamente Coombs negativo e com esquizócitos na periferia, em geral relacionada à presença de vasculite sistêmica. A plaquetopenia, definida como menos de 150.000 células/mm^3, é encontrada em 15% dos casos de LES. O grau de plaquetopenia é bastante variável, e formas graves são menos comuns.

Acometimento gastrointestinal

Os pacientes lúpicos também podem apresentar acometimento gastrointestinal, manifestando-se como peritonite asséptica com ascite, hepatite, pancreatite, vasculite mesentérica que pode levar à isquemia e à perfuração intestinal, obstrução intestinal subaguda e enteropatia perdedora de proteínas. Sendo assim, os sintomas de dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia devem ser adequadamente avaliados nos pacientes com LES.

Diagnóstico laboratorial

Além dos dados hematológicos característicos do LES, outros achados laboratoriais são fundamentais tanto para a complementação diagnóstica da enfermidade quanto para o seguimento destes pacientes, e podem ser classificados em inflamatórios e imunológicos.

O primeiro grupo engloba as provas inflamatórias de fase aguda, como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C-reativa (PCR). Em geral, o VHS está aumentado na atividade de doença, refletindo a fase aguda dos processos inflamatórios, porém pode persistir elevado mesmo após o controle da doença, não se correlacionando com sua atividade inflamatória. Por outro lado, a PCR é geralmente baixa no LES e aumenta nos processos infecciosos, auxiliando por vezes no diagnóstico diferencial destas duas condições.

A avaliação imunológica é fundamental para a caracterização da doença autoimune. Os FAN detectados pela imunofluorescência indireta utilizando a célula HEp-2 são o primeiro teste a ser realizado, pois é positivo em mais de 98% dos casos e é um dos critérios de classificação da doença (Quadro 1). Ressalta-se que a alta sensibilidade deste exame não reflete a sua especificidade, pois o FAN ocorre em um grande número de doenças crônicas (infecciosas, neoplásicas), autoimunes e mesmo em indivíduos normais (particularmente em idosos).

Diante da suspeita de LES e da positividade do FAN, é fundamental tentar caracterizar os autoanticorpos específicos da doença, particularmente o anti-DNA nativo (anti-dsDNA) e o anti-Sm (que são marcadores), pois suas detecções corroboram o diagnóstico. A positividade do anti-dsDNA chega a 40% e a determinação de seus títulos é útil no acompanhamento da atividade inflamatória da doença, particularmente na nefrite. Os anticorpos anti-Sm são identificados em aproximadamente 30% dos casos e auxiliam no diagnóstico. Da mesma forma, os anticorpos antiproteína P ribossômica, presentes em apenas 10% dos casos de LES, podem, em alguns casos, ser os únicos marcadores de doença e também auxiliar no acompanhamento de pacientes com quadros graves de distúrbios psiquiátricos associados a esta doença. Outros anticorpos também são detectados e caracterizam o padrão de resposta imune do LES, sendo frequentes os anticorpos anti-U1RNP, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B e os anticorpos antifosfolípides, que estejam relacionados com trombose e/ou abortos de repetição, caracterizando a SAF secundária. Aproximadamente 25% dos casos de LES apresentam positividade do fator reumatoide.

A determinação da atividade hemolítica do complemento e dos níveis séricos dos seus componentes C3 e C4 é extremamente útil na monitoração de doença e da resposta terapêutica.

Tratamento

Recentemente, uma força-tarefa internacional foi estabelecida para formular recomendações para aprimorar o tratamento do LES. O *Treat-to-Target* (terapia com alvos definidos) no LES serve de guia para conseguir resultados frente aos objetivos no tratamento da doença[14].

Medidas gerais

É importante orientar sobre a proteção contra a luz solar ou outras formas de irradiação ultravioleta, pelos riscos de exacerbação não só das lesões cutâneas, mas também de quadros sistêmicos. A intensidade da fotossensibilidade é individual e é a principal determinante na restrição e na intensidade da fotoproteção. O tabagismo pode dificultar a melhora dos quadros cutâneos e renais devendo, portanto, ser desestimulado. No sentido de se promover melhor qualidade de vida, a dieta deve ser balanceada e as restrições serão indicadas de acordo com as comorbidades; a atividade física visando ao condicionamento deve ser estimulada[15,16]. A suplementação com cálcio (preferencialmente na dieta) e vitamina D é sempre instituída quando são utilizados glicocorticoides ou quando houver previsão da manutenção por longos períodos[9,12]. As imunizações contra pneumococo e influenza são seguras, mas, em geral, são menos eficazes na vigência de imunossupressores e prednisona em dose maior

que 20 mg/dia[17]. A vacina contra a hepatite B também é segura e eficaz[18]. As vacinas com vírus vivos não devem ser prescritas para pacientes com LES.

Uma vez que a fertilidade no LES é normal, deve-se aconselhar a anticoncepção em pacientes com doença ativa e/ou em uso de drogas com potencial teratogênico. São opções: dispositivo intrauterino (DIU), métodos hormonais à base de progesterona (oral e injetável) e métodos de barreira. O DIU contendo progesterona tem sido considerado a melhor opção, pela alta eficácia e baixo risco de complicações. Os métodos hormonais à base de progesterona aumentam o risco de osteoporose em pacientes que fazem uso de glicocorticoide e incluem: pílula oral com efeito anovulatório (desogestrel 75 mcg/dia, uso sem pausas), injetável (medroxiprogesterona 50 mg/mês ou 150 mg a cada 3 meses) e implante subdérmico (etonogestrel). Anticoncepcionais com estrogênio devem ser usados com cautela, pelo risco de ativação da doença e de trombose, sendo contraindicados em pacientes com proteinúria, anticorpos antifosfolípides e/ou antecedente de trombose. A gestação deve ser planejada em conjunto com a paciente, sendo que, quanto mais tempo a doença estiver controlada, menor o risco de reativação. Neste sentido, deve-se considerar a atividade e a gravidade da doença ou mesmo a toxicidade dos medicamentos[19]. A paciente deve ser avaliada quanto à presença de anticorpos antifosfolípides e anti-Ro, pelo risco de síndrome antifosfolípide obstétrica e lúpus neonatal, respectivamente. A hidroxicloroquina deve ser mantida durante a gestação, para evitar reativação da doença e prevenir lúpus neonatal cardíaco em filhos de pacientes com anticorpo anti-Ro positivo[20].

O tratamento do paciente lúpico deve ser sempre monitorado e, para tal, foram desenvolvidos instrumentos para a quantificação objetiva da atividade de doença. O *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) é o índice de atividade mais comumente empregado[21]. É também útil um escore para medir o grau de sequela, *Systemic Lupus International Colaborating Clinics/American College of Rheumatology – Damage Index* (SLICC-ACR). Trata-se do grau de dano cumulativo decorrente do LES e/ou de sua terapêutica, como a ocorrência de insuficiência renal crônica, infarto agudo do miocárdio, diabetes melito, osteoporose com fraturas, presença de osteonecroses, climatério precoce etc.[21].

Terapêutica medicamentosa geral

A terapêutica medicamentosa do paciente com LES é sempre individualizada, uma vez que depende dos sistemas acometidos, bem como da intensidade do processo inflamatório[19].

Anti-inflamatótios não hormonais

Os anti-inflamatórios não hormonais devem ser utilizados com cautela na doença, particularmente nos pacientes com envolvimento renal, pois podem agravar esta disfunção ou mesmo dificultar o monitoramento dos quadros renais. O uso está indicado para o controle do quadro articular crônico, serosites leves a moderadas e febre associada à doença[15,16,22].

Glicocorticoides

Os glicocorticoides são preferencialmente usados no início da doença ou durante os surtos de atividade, pois promovem rápido controle das manifestações clínicas. Em razão dos efeitos colaterais, a menor dose possível deve ser indicada nesta fase e se baseia na experiência clínica, uma vez que a gravidade e a rapidez de progressão do processo determinam a dose inicial a ser utilizada. Doses muito altas (1 mg/kg/dia para adultos e 1 a 2 mg/kg/dia para crianças/adolescentes) estariam indicadas nos casos graves, como manifestações renais, hematológicas (plaquetopenia e anemia hemolítica) e de SNC. Uma alternativa é a utilização de pulsoterapia de glicocorticoide (metilprednisolona) com dose intravenosa de 500 a 1.000 mg/dia em 3 dias consecutivos. Doses baixas a moderadas são usadas para o controle inicial de manifestações mais brandas.

Antimaláricos

Em geral, procura-se associar outro agente ao glicocorticoide, no sentido de diminuir o seu tempo de uso e promover redução na sua dose diária. Neste sentido, os antimaláricos são habitualmente prescritos, independentemente do órgão ou do sistema acometido, embora sejam considerados de primeira escolha nos quadros cutâneos e/ou articulares da doença. A hidroxicloroquina (6 mg/kg/dia, dose máxima 400 mg/dia) é o antimalárico de escolha, pois possui menor toxicidade ocular e se mostrou efetiva no controle da atividade inflamatória da doença, na redução do tempo da corticoterapia e na promoção de um melhor controle das dislipidemias[15,19,22].

Imunossupressores

Os imunossupressores estão indicados como poupadores de glicocorticoides e para o controle da atividade da doença. Nos casos leves a moderados, utiliza-se a azatioprina, o metotrexato, a ciclosporina e o micofenolato de mofetila[19]. A ciclofosfamida em dose alta estaria indicada nos casos mais graves, enquanto o esquema de dose mais baixa (Euro-Lupus) está indicado para os casos leves e moderados.

Biológicos

Os agentes biológicos também têm sido empregados para o tratamento do LES. O rituximabe, anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, é eficaz em melhorar atividade articular, trombocitopenia, índices de atividade de doença, títulos de anti-dsDNA e hipocomplementenemia, além de ter efeito poupador de glicocorticoide. Há evidências mais fracas de melhora em atividade cutânea, anemia e manifestações neuropsiquiátricas[23]. O belimumabe (anticorpo monoclonal humano que promove bloqueio do BLyS-estimulador de células B), recentemente liberado para o tratamento do LES[24], tem maior eficácia

em pacientes com atividade cutânea, articular, anti-dsDNA positivo e hipocomplementenemia. Outros agentes, como o ocrelizumabe (anticorpo monoclonal anti-CD20 humanizado) e o epratuzumabe (anti-CD22), também estão sendo estudados.

Terapêutica medicamentosa específica

Tratamento para envolvimento cutâneo

A talidomida (100 a 200 mg/dia), a dapsona (100 mg/dia), o metotrexato (10 a 20 mg/semana) e a azatioprina (1 a 2 mg/kg/dia) podem ser considerados quando as lesões cutâneas não forem responsivas aos antimaláricos. A talidomida promove resposta em até 75% dos casos, mas só pode ser utilizada quando não houver risco de concepção (menopausa ou anticoncepção definitiva), pelo alto risco teratogênico. O principal efeito colateral é o aparecimento de neuropatia periférica, o que limita o uso mais prolongado. A recidiva dos quadros cutâneos é frequente após a retirada, portanto, é necessária redução lenta e gradativa até a menor dose. A dapsona é efetiva nas lesões bolhosas e no lúpus discoide e possui como principal efeito colateral a hemólise, por isso, é contraindicada na deficiência de G6PD. O uso da azatioprina deve ser considerado nos quadros cutâneos mais graves, mas está particularmente indicada quando existir a concomitância com vasculites. O metotrexato é uma excelente indicação quando houver quadros cutâneos e articulares[15,17].

Os quadros hematológicos, como plaquetopenia e hemólise, requerem doses altas de glicocorticoide via oral ou em pulsoterapia nas suas fases iniciais. Nos casos refratários após a associação com os antimaláricos, deve-se considerar o uso de azatioprina (1 a 3 mg/kg/dia), esteroides androgênicos e ciclofosfamida endovenosa. A gamaglobulina está particularmente indicada para o rápido controle de sangramento em casos de plaquetopenia[19,22].

Tratamento da nefrite

O tratamento da nefrite lúpica é hoje dividido em duas fases. A primeira é a indução da remissão pelo período de 3 a 6 meses, seguida pela fase de manutenção, que dura cerca de 36 meses. Com o intuito de minimizar os efeitos colaterais de altas doses de glicocorticoides e para permitir controle mais rápido do processo inflamatório na fase de indução, recomenda-se o uso de metilprednisolona na dose de 0,5 a 1 g/dia IV, por 3 dias consecutivos, mantendo-se prednisona na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia por 3 a 4 semanas, seguida de redução progressiva, tendo como meta, em 6 meses, alcançar doses de 5 a 10 mg/dia.

Para a indução, existem pelo menos três protocolos mais consolidados na literatura com relação à associação de imunossupressor (Figura 6). O primeiro é o uso de altas doses de ciclofosfamida na forma de pulso mensal (0,5 a 1 g/m²/dose) associada ao uso de glicocorticoide, que tem eficácia comprovada, inclusive em quadros graves (esquema NIH). Uma alternativa viável para a indução é a ciclofosfamida administrada quinzenalmente na forma de pulsos de 500 mg durante 3 meses, com dose total de 3 g (esquema Eurolupus). O terceiro esquema é o de indução com micofenolato de mofetila (3 g/dia) durante 6 meses. Estes dois últimos protocolos envolvem a associação com glicocorticoide e se mostraram efetivos e menos tóxicos do que o de dose alta de ciclofosfamida. No entanto, a eficácia para casos com comprometimento renal muito grave ainda não foi comprovada.

A manutenção após a indução pode ser realizada com o micofenolato de mofetila (2 g/dia) ou a azatioprina (2 mg/kg/dia). Estas duas alternativas são efetivas, além de apresentarem menor toxicidade, como a falência ovariana. Estes esquemas de tratamento são também sugeridos no Consenso de Diagnóstico e Tratamento da Nefrite Lúpica da Sociedade Brasileira de Reumatologia, recentemente publicado[25]. O uso de antimaláricos, hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina é recomendado para todos os pacientes durante as fases de indução e manutenção, pois podem auxiliar na redução da proteinúria e promover melhor controle do processo inflamatório da doença[25].

Além da imunossupressão, as estratégias renoprotetoras são de fundamental importância no tratamento da nefrite lúpica e incluem controle da pressão arterial, uso de antiproteinúricos, dieta hipossódica, cessação de tabagismo e tratamento de dislipidemia. O controle rigoroso dos níveis pressóricos é de suma importância, pois a hipertensão arterial é um determinante para a insuficiência renal e a mortalidade no LES[13]. Pacientes com nefrite lúpica devem ter como alvo de pressão arterial 125 × 75 mmHg. Os inibidores de enzima de conversão (IECA) e os antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA-II) têm efeito antiproteinúrico e inibem a progressão da fibrose renal. Devem ser usados preferencialmente de forma isolada, em dose plena ou na dose máxima tolerada. O duplo bloqueio com IECA e ARA-II pode ser avaliado em casos de manutenção de proteinúria > 1 g/24h, a despeito de tratamento otimizado, com aumento do risco de eventos adversos, em especial insuficiência renal e hipercalemia[25]. O principal objetivo do tratamento é atingir a remissão completa, que pode ser definida como proteinúria < 0,5 g/24 h ou relação P/C < 0,5, normalização da taxa de filtração glomerular e urinálise normal[25].

A GN membranosa apresenta algumas particularidades. O melhor imunossupressor é ainda controverso. Na fase inicial, a corticoterapia em altas doses e os IECA com o efeito de antiproteinúricos são particularmente indicados. Para a indução, podem-se utilizar os mesmo esquemas de imunossupressores com ciclofosfamida e micofenolato de mofetila, bem como a azatioprina. Nos casos refratários, pode-se considerar o uso de ciclosporina e de inibidores da calcineurina, principalmente o tacrolimo[25].

Tratamento de outras manifestações

A terapêutica de outras manifestações utiliza o mesmo arsenal indicado para os quadros cutâneo e renal, e a opção se baseia na gravidade da doença. A hidroxicloro-

ESQUEMA RESUMIDO DE TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA

PROLIFERATIVA/MEMBRANOSA

INDUÇÃO (3-6 meses)
- Pulso metilprednisolona
- Glicocorticoide (dose média a alta com redução rápida até 6 meses)
- Ciclofosfamida IV mensal 0,5-1 g/m$_2$ SC (NIH)
- Ciclofosfamida IV quinzenal 500 mg x 6 doses (Eurolupus)
- Micofenolato e mofetila (3 g/dia)

- Antiproteinúrico
- Controle da hipertensão
- Controle da dislipidemia
- Prevenção da osteoporose
- Anticoncepção

MANUTENÇÃO (3 – 5 anos)
- Glicocorticoide (redução – deve ser retirado o mais breve possível)
- Azatioprina (2 mg/kg/dia)
- Micofenolato de mofetila (2 g/dia)
- Ciclofosfamida trimestral

Figura 6. Algoritmo esquemático do tratamento da nefrite lúpica. IV: intravenosa; SC: superfície corpórea.

quina está indicada para todos os pacientes, exceto os que possuem contraindicações ao uso.

Considerações finais

O LES é uma doença inflamatória crônica de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos. A produção anormal de autoanticorpos pelas células B é o principal evento no LES, e alguns destes são extremamente específicos da doença: anti-dsDNA, anti-Sm e anti-P.

Ocorrem quadros inflamatórios em todos os órgãos e sistemas, determinando apresentação clínica polimórfica. Na fase inicial, acomete com maior frequência o sistema osteoarticular e o cutâneo e, de forma mais grave, o renal e o SNC. O diagnóstico se baseia na presença de manifestações clínicas associadas aos dados laboratoriais e sorológicos, e os critérios de classificação favorecem a definição.

A terapêutica medicamentosa é sempre individualizada, pois depende dos sistemas acometidos e da intensidade do processo inflamatório.

Referências bibliográficas

1. Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' lupus erythematosus. 6.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002.
2. Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' lupus erythematosus. 7.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2007.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR *et al.* Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64:2677-86.
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982;25:1271-7.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the Classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40:1725.
6. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24:841-55.
7. Tsokos GC. Mechanisms of disease: systemic lupus erytematosus. New Engl J Med. 2011;365:2110-21.
8. Sontheimer RD, Provost TT. Lupus erythematosus. In: Cutaneous manifestations of rheumatic diseases. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996. p.1-72.
9. ACR Ad Hoc committee on neuropsychiatric lupus erythematosus nomenclature: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatris lupus syndrome. Arthritis. 1999;42:599-608.
10. McCluskey R. Lupus nephritis. In: Summers SC. Kidney pathology. New York: Appleton-Century Crofts, 1975. p.456-9.
11. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullich ME, Klippel JH *et al.* Prognostic factors in lupus nephritis: contribution of renal histologic data. Am J Med. 1983;75:382-91.
12. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Am Soc Nephrol. 2004;15:241-50.
13. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD *et al.* American college of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res. (Hoboken) 2012;64:797-808.
14. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K *et al.* Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Ann Rheum Dis. 2014;73:958-67.
15. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB *et al.* Consenso brasileiro para o tratamento do lupus eritematoso sistêmico (LES). Rev Bras Reumatol. 2002;42:362-70.
16. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB *et al.* Lupus eritematoso sistêmico: tratamento do acometimento cutâneo-articular. Rev Bras Reumatol. 2004;44:454-7.
17. Borba EF, Saad CG, Pasoto SG, Calich AL, Aikawa NE, Ribeiro AC *et al.* Influenza A/H1N1 vaccination of patients with SLE: can antimalarial drugs restore diminished response under immunosuppressive therapy? Rheumatology (Oxford). 2012;51:1061-9.
18. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007;16:350-4.
19. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB *et al.* Lupus eritematoso sistêmico: tratamento do acometimento sistêmico. Rev Bras Reumatol. 2004;44:458-63.
20. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A *et al.* Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. Circulation. 2012;126:76-82.
21. Freire EAM, Souto LM, Ciconelli RM. Medidas de avaliação em lupus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol. 2011;70-80.
22. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF *et al.* Consenso de lupus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol. 2008;48:196-207.
23. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro *et al.* Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2014 Oct;44(2):175-85.
24. Wallace DJ. Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. BMC Med. 2010;8:77.
25. Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol JCT *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. Rev Bras Reumatol. 2015;55:1-21.

13 Síndrome Antifosfolípide

Danieli Castro Oliveira de Andrade
Maria Teresa Correia Caleiro
Michelle Remião Ugolini Lopes

SUMÁRIO

Definição

A síndrome antifosfolípide (SAF) é um distúrbio autoimune sistêmico caracterizado por tromboses e morbidade gestacional recorrente, associado à presença de anticorpos antifosfolípides (aPL). A maioria das manifestações da SAF está diretamente relacionada a eventos trombóticos que podem afetar pequenos, médios ou grandes vasos. Outras manifestações mais raras/incomuns incluem trombocitopenia, anemia hemolítica, acometimento das valvas cardíacas, lesões cutâneas e manifestações não trombóticas do sistema nervoso central (SNC). Embora inicialmente tenha sido descrita em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), a SAF também pode ocorrer em pacientes sem outra doença autoimune associada[1,2].

Epidemiologia

A incidência da SAF na população geral é estimada em 5 casos por 100.000 pessoas por ano e sua prevalência varia de 1 a 5%[3,4]. A SAF é a causa mais comum de trombofilia adquirida e é responsável por 15 a 20% de todos os episódios de trombose venosa profunda (TVP), um terço dos casos novos de acidente vascular encefálico (AVE) que ocorrem em pacientes com menos de 50 anos, e 10 a 15% das perdas fetais recorrentes. Em torno de 30 a 40% dos pacientes com LES apresentam aPL positivos e 15% terão a síndrome completa[5,6].

Atualmente, reconhece-se que a positividade dos aPL é o fator de risco adquirido mais frequente e mais relacionado a eventos trombóticos e morbidade gestacional. Apesar da ação trombofílica dos aPL, a exata fisiopatogenia da doença ainda é desconhecida.

Fisiopatologia

Os aPL são marcadores diagnósticos e também importantes na patogenia da SAF. Apesar da presença desses anticorpos ser um fator predisponente para eventos trombóticos, geralmente é necessário um segundo gatilho, como infecções, repouso prolongado ou um estado inflamatório, para o desenvolvimento da síndrome[7,8].

Existe uma forte associação entre a presença desses anticorpos e eventos trombóticos, mas o exato mecanismo de ação implicado ainda é desconhecido. Os aPL ligam-se a fosfolípides e a proteínas do plasma ou de membranas expressas em diversas células (plaquetas, células endoteliais, monócitos, fibroblastos e trofoblastos) pro-

piciando um estado pró-trombótico. A beta-2-glicoproteína-I (beta-2 GPI) e a protrombina parecem ser as principais proteínas ligantes desses anticorpos envolvidas na patogênese da doença[7-9].

No Quadro 1, estão os prováveis mecanismos trombóticos e relacionados às perdas fetais descritos na literatura para a SAF.

Há ainda um componente genético intrínseco relacionado com o sistema HLA de classe II, que precisa ser mais bem estudado e confirmado em outras coortes, que pode predispor o indivíduo à doença. Alguns autores relataram uma contribuição do HLA-DR4, HLA-DQB1*0302 (DQ8) ou DQB1*0301 (DQ7)[7,10].

Classificação

A SAF pode aparecer de maneira isolada ou associada ao LES ou outra doença autoimune. A associação com LES é a mais frequente. O restante dos casos foi descrito em associação com a síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, dermatomiosite, esclerose sistêmica ou vasculite[5].

A doença apresenta amplo espectro clínico, ilustrado no Quadro 2.

Quadro 1. Mecanismos patogênicos mediados por aPL
Alterações nas reações anticoagulantes: Inibição da ação anticoagulante da beta-2 GPI Inibição da proteína C Inibição da atividade da antitrombina Deslocamento da anexina 5 de seus sítios
Alterações mediadas por células endoteliais: Aumento da expressão de moléculas de adesão Aumento da expressão do fator tecidual Fibrinólise ineficaz Redução da produção de prostaciclina Redução da ação da óxido nítrico sintetase
Alterações mediadas por plaquetas: Aumento da produção de tromboxano A2 Aumento da ativação e agregação plaquetária
Alterações mediadas por monócitos: Aumento da expressão do fator tecidual Aumento do estresse oxidativo
Ativação do sistema complemento

Quadro 2. Espectro clínico da SAF
Assintomáticos com anticorpos antifosfolípides positivos
SAF com eventos vasculares
SAF com apenas eventos obstétricos
Síndrome antitosfolípide catastrófica (CAPS)
Manifestações não trombóticas associadas à SAF com anticorpos antifosfolípides

Quadro clínico

A SAF é uma doença de adultos jovens e, mais raramente, crianças. Tem alta morbidade pelas sequelas de quadros trombóticos nos mais variados territórios, tanto arteriais como venosos. Há um considerável grupo de pacientes em que as manifestações clínicas são obstétricas sem comprometimento de outros órgãos.

No início do quadro, 32% dos pacientes apresentam TVP, 22% plaquetopenia e 20% *livedo reticularis*, sendo que as manifestações trombóticas mais prevalentes são a TVP (eventualmente com evolução para tromboembolismo pulmonar) e o AVE, nesta ordem[11]. Este pode corresponder a tromboses arteriais ou dos seios venosos.

Do ponto de vista obstétrico, abortos recorrentes (< 10 semanas de gestação) e óbito intraútero após a 10ª semana de gestação são sempre motivo de pesquisa da doença com dosagem de aPL. Entre as pacientes com abortos recorrentes, 10 a 20% têm SAF. Por vezes, este diagnóstico é retardado em função do desconhecimento da síndrome. Outras manifestações incluem parto prematuro por doença hipertensiva da gestação, incluindo pré-eclâmpsia e insuficiência placentária[12]. Em estudo de Lockshin et al.[13], foi demonstrado que a presença isolada do anticorpo anticoagulante lúpico está relacionada a pior prognóstico gestacional.

A seguir, são abordados os comprometimentos dos diferentes órgãos e sistemas afetados pela síndrome.

Manifestações neurológicas

Conforme citado, os AVE são comuns na SAF, com alta morbidade em razão do risco de sequelas. Em seguida, em termos de prevalência, aparecem os ataques isquêmicos transitórios; ambos somados[14] respondem por 18 a 30% das manifestações iniciais da doença. Outros achados incluem trombose de seio venoso, convulsões, síndrome de Sneddon, déficit cognitivo, demência, enxaqueca, atrofia óptica e outros sintomas oculares, síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa, coreia, distúrbios psiquiátricos, síndrome esclerose múltipla-*like*, mielite transversa e mononeurite múltipla[15-19]. Entre as mulheres jovens com AVE isquêmico (AVEi), este foi diagnosticado como secundário à SAF em 12% dos casos[14].

Manifestações hematológicas

A alteração hematológica mais comum é a plaquetopenia, que, via de regra, não requer tratamento específico, por raramente ser menor que 50.000/mm³. É observada em 22 a 42% dos pacientes[20].

Anemia hemolítica é diagnosticada em 10 a 20% dos casos. Síndromes trombóticas microangiopáticas são menos frequentes, mas também são encontradas, como púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, síndrome HELLP e SAF catastrófica, elucidada a seguir[20].

Manifestações cardíacas

Conforme revisão de Tenedios et al.[21], o achado mais frequente é o de alterações valvares, mais prevalente em valvas mitral e aórtica e que variam de 6 a 83% dos casos, dependendo da seleção de pacientes e da técnica de avaliação. Encontra-se espessamento, podendo ser nodular ou com aspecto de vegetação verrucosa, levando ou não à disfunção valvar. Os achados anatomopatológicos são de proliferação vascular, fibrose e calcificação.

Em função de aterosclerose prematura ou acelerada, há descrição de doença coronariana levando a infartos agudos do miocárdio (IAM) na faixa de 2,1% das manifestações iniciais do SAF. Trombos intracardíacos também são descritos e são mais frequentes em câmaras direitas, podendo ser responsáveis por embolias sistêmicas e pulmonares[21].

Figura 1. *Livedo reticularis.*

Manifestações pulmonares

O sistema respiratório está comprometido do ponto de vista pulmonar, sem lesões descritas em vias aéreas superiores. O tromboembolismo pulmonar (TEP) é a manifestação grave mais frequente, pela alta morbimortalidade. Outras alterações descritas, mais raras, incluem trombose de grandes e pequenas veias pulmonares, síndrome do desconforto respiratório do adulto, hemorragia intra-alveolar, síndrome pós-parto e alveolite fibrosante[22,23]. Em consequência de embolia pulmonar ou por formação de trombos *in situ*, a hipertensão pulmonar é uma das graves complicações desta síndrome e aparece em 1,8 a 3,5% dos pacientes[21].

Figura 2. Gangrena do 2º quirodáctilo.

Manifestações cutâneas

Lesões cutâneas são muito prevalentes em SAF, havendo, portanto, um grande número de descrições. A alteração característica, mas bastante inespecífica, é o *livedo reticularis* (Figura 1), mais facilmente visualizado em pessoas de pele clara. Aparece em 24 a 49% dos casos, sendo a forma de apresentação da doença em 17 a 40%. Não é diagnóstica, mas é sempre relevante em casos de suspeita de doenças reumatológicas[24].

Isquemia e gangrena digitais (Figura 2) são comuns (3,5 a 7,5%), levando, por vezes, à amputação. Também secundária à trombose em 2 a 3,5% dos pacientes, há a púrpura necrosante retiforme não inflamatória, que pode ser extensa e grave. Já o anetoderma (papulose atrófica), embora raro, tem sido considerado por alguns autores como muito sugestivo de SAF[25]. Outras lesões descritas são livedo racemoso (Figura 3), atrofia branca de Millian (ou vasculopatia livedoide – Figura 4), papulose maligna atrófica e hemorragias subungueais, entre outras[25].

Figura 3. Livedo racemoso.

Manifestações renais

A SAF pode levar à trombose de qualquer vaso. Desta forma, a vasculatura renal pode apresentar compro-

Figura 4. Atrofia branca de Millian associada a SAF.

Figura 5. Necroses digitais em CAPS.

metimento arterial, venoso ou de capilares glomerulares. Nove por cento dos pacientes com SAF isolada desenvolvem lesão renal trombótica, ao passo que, na SAF associada ao LES, esta cifra sobe para 32%, encontrando-se dentre estes pacientes, às vezes, manifestações exclusivamente trombóticas. Isto justifica a realização de biópsia renal neste grupo, visto que o tratamento será diverso conforme os achados. O aparecimento de proteinúria, frequentemente leve, hematúria intermitente, perda de função renal e hipertensão em um paciente com SAF diagnosticada ou apenas com aPL presentes deve levantar a suspeita de acometimento renal[26].

Síndrome antifosfolípide catastrófica (CAPS)

A CAPS é a complicação mais temida da SAF, por seu alto índice de mortalidade, 50%. Tem sido observada em menos de 1% dos pacientes com SAF[27]. Caracteriza-se por trombose de três diferentes órgãos ou sistemas com intervalo máximo de 1 semana; 62% dos pacientes apresentam manifestações de SNC, sendo que AVE é responsável pelo óbito em 13% dos casos[15]. Outros órgãos mais frequentemente acometidos são rins, intestino, pulmões e coração[26]. Há descrição de IAM em CAPS por microangiopatia no miocárdio em paciente com coronariografia normal[23]. Fatores predisponentes incluem infecções, cirurgias, retirada da anticoagulação e uso de contraceptivos orais[26]. A Figura 5 ilustra paciente com necroses digitais como manifestação inicial da CAPS.

Exames complementares

Na atualidade, o diagnóstico proposto de SAF pelos critérios de Sidney incluem a dosagem laboratorial de anticardiolipina dos subtipos IgG e/ou IgM, antibeta-2-glicoproteína-I IgG e/ou IgM e anticoagulante lúpico. Obrigatoriamente, devem-se obter duas dosagens positivas dos anticorpos, separadas pelo intervalo mínimo de 12 semanas, para afastar a possibilidade de uma positividade transitória dos aPL induzida por infecções ou drogas[1,28].

O Quadro 3 mostra as indicações para a pesquisa dos aPL[29].

Anticoagulante lúpico

O anticoagulante lúpico é o teste mais específico para o diagnóstico de SAF e deve ser realizado segundo as normas da *International Society for Thrombosis and Hemostasis*. São testes funcionais e compreendem três etapas.

A primeira etapa é um teste de triagem em que se utilizam pelo menos dois dos seguintes testes: TTPa, teste da víbora de Russel ou teste de coagulação com sílica. Nessa etapa, utilizam-se testes dependentes de fosfolípides. O prolongamento desses testes indica a presença de um inibidor ou deficiência de fatores de coagulação.

Na etapa seguinte, mistura-se o plasma do paciente meio a meio com plasma de um indivíduo normal. Na deficiência de fatores de coagulação, haverá correção dos testes utilizados na triagem, pois o plasma normal con-

Quadro 3. Indicações para dosagem de anticorpos antifosfolípides
Presença de TVP ou TEP em jovens
Tromboses em sítios atípicos
AVE ou AIT em paciente com menos de 50 anos
Qualquer trombose em paciente com LES ou outra doença autoimune
Abortamentos recorrentes ou complicações obstétricas associadas à prematuridade
Plaquetopenia inexplicada
Presença de livedo reticular

tém os fatores necessários. Na presença de um inibidor, o teste permanece prolongado.

Em seguida, na terceira etapa, adiciona-se um excesso de fosfolípides (p. ex., plaquetas) que irá competir com os aPL, neutralizando a sua ação *in vitro* e corrigindo, portanto, o tempo de coagulação. O uso de heparina não fracionada altera o resultado desse ensaio, gerando falsos-positivos, portanto, deve-se aguardar o momento em que o paciente não estiver utilizando esse medicamento. Se o INR estiver acima de 3,0 em razão do uso de varfarina, não se deve realizar esse ensaio. Abaixo de 3,0 pode ser realizado, com o cuidado de preparar previamente uma mistura meio a meio com plasma de um indivíduo saudável para "doação" de fatores que, porventura, estejam diminuídos pelo uso de anticoagulante[5,30,31].

Anticardiolipina

A anticardiolipina é o teste mais sensível para diagnóstico de SAF. Seu ensaio deve conter uma fonte de beta-2-glicoproteína I, que poderá ser soro bovino adulto ou fetal, utilizando-se a técnica padronizada de imunoensaio enzimático (ELISA). São colocados controles positivos internacionalmente utilizados para que este teste tenha menor variabilidade e corresponda aos padrões internacionais. Esse ensaio não sofre influência da varfarina e das heparinas, portanto, não há problema se o paciente as estiver utilizando[5,30,31].

Os títulos de anticardiolipina são divididos em: baixo (< 40 GPL ou MPL), moderado (40 a 80 GPL ou MPL) ou alto (> 80 GPL ou MPL). Os critérios diagnósticos de Sidney consideram apenas os testes positivos em moderados ou altos títulos.

Antibeta-2-glicoproteína-I

Os anticorpos antibeta-2-glicoproteína também são utilizados e detectados pela técnica de ELISA e foram recentemente incluídos nos critérios de classificação. Ainda não há padronização para metodologia[5,30,31].

Exames de imagem

A realização de técnicas complementares para confirmar os eventos clínicos é obrigatória. Portanto, a confirmação da TVP por meio de ultrassonografia Doppler, venografia, pletismografia ou fibrinogênio marcado é importante. Da mesma forma, a embolia pulmonar deve ser confirmada por meio de cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão, tomografia helicoidal ou arteriografia. Na histopatologia, a observação de trombos intravasculares, com nenhum ou discreto processo inflamatório da parede vascular, reforça o diagnóstico clínico da SAF[1].

Critérios diagnósticos

Os critérios classificatórios para SAF foram criados em 1999 em Sapporo e, em 2006, atualizados na cidade de Sidney. Atualmente, compreendem a obrigatoriedade da presença de pelo menos um critério clínico e de pelo menos um critério laboratorial[1,28]. No Quadro 4 encontram-se os critérios classificatórios de SAF.

Diagnósticos diferenciais

Os principais diagnósticos diferenciais da SAF são as trombofilias hereditárias ou adquiridas. Nas trombofilias hereditárias, a história positiva familiar auxilia e orienta a solicitação dos exames complementares. Nesse grupo, deve-se levar em conta a presença do fator V de Leiden ou das deficiências das proteínas C e S e/ou antitrombina III, além de protrombina mutante. Nas trombofilias adquiridas, além da SAF, a hiper-homocisteinemia pode provocar eventos venosos e também arteriais. Eventualmente, pode-se observar associação entre trombofilias adquiridas e SAF[5].

Fatores predisponentes para trombose devem ser questionados, como: síndrome nefrótica, fibrilação atrial, puerpério, uso de estrogênios e síndromes paraneoplásicas (síndrome Troussau – neoplasia de pâncreas e tromboflebites recorrentes). Outras doenças reumatológicas, como as vasculites sistêmicas e a doença de Behçet, devem ser consideradas na lista de diagnósticos diferenciais. Outras doenças que cursam com plaquetopenia devem ser descartadas, como púrpura trombocitopênica autoimune, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítico-urêmica (SHU), trombocitopenia induzida por heparina e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Em relação às perdas gestacionais, deve-se, sempre que possível, pesquisar alterações anatômicas e genéticas na mãe e malformações no feto, além de sorologias para doenças infecciosas (toxoplasmose, rubéola, sífilis, citomegalovirose, herpes, HIV). Deve-se ainda observar se não há alterações hormonais maternas, além do uso de álcool ou drogas, que podem provocar perda fetal recorrente [6,32].

Quadro 4. Critérios diagnósticos da síndrome antifosfolípide
Critérios clínicos
Trombose arterial e/ou venosa e/ou de capilares confirmada por imagem ou histopatologia
Complicações obstétricas
1 ou + óbito fetal ≥ 10 semanas
3 ou + abortos espontâneos < 10 semanas
1 ou + parto prematuro (< 34 semanas) – eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária
Excluir: alterações hormonais anatômicas e cromossômicas
Critérios loboratoriais*
Anticoagulante lúpico
Anticardiolipina IgG e/ou IgM em título médio ou alto
Antibeta-glicoproteína I IgG e/ou IgM
*Os aPL devem ser positivos em 2 ocasiões com intervalo de pelo menos 12 semanas entre as dosagens.

Tratamento

O tratamento da SAF envolve principalmente o tratamento do evento trombótico agudo e a prevenção de novos eventos, sejam eles trombóticos ou desfechos gestacionais desfavoráveis.

Tratamento do evento trombótico agudo

O tratamento do episódio agudo de trombose é a anticoagulação plena (exceto para AVEi), seja ela com heparina não fracionada (HNF) ou com heparinas de baixo peso molecular (HBPM), como a enoxaparina.

Para introdução da HNF, deve ser feito um bolo endovenoso de 80 UI/kg (máximo de 5.000 UI), seguida de 18 UI/kg/h em bomba de infusão contínua (BIC). O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) deve ser avaliado a cada 6 horas, até que o TTPa fique entre 60 a 90 segundos ou o RT fique entre 1,5 e 2,5[9,33].

A HBPM também é uma opção terapêutica, apesar do maior custo, pois não há necessidade de controle laboratorial tão frequente. A dose de enoxaparina é de 1 mg/kg/dose, aplicado por via subcutânea a cada 12 horas. Algumas situações especiais requerem a monitoração laboratorial do fator anti-Xa. Entre elas, destacam-se os extremos de peso (acima de 120 kg ou abaixo de 40 kg), gravidez, insuficiência renal (com *clearance* de creatinina > 30 mL/min) e idosos. A enoxaparina deve ser evitada em pacientes com ClCr < 30 mL/min[9,33].

Após início da anticoagulação plena parenteral, pode ser associado algum anticoagulante oral, sendo os mais usados os antagonistas da vitamina K (AVK). Para o controle de dose dos AVK, utiliza-se o tempo de protrombina (TP) ou o *international normalized ratio* (INR). No caso de primeiro evento trombótico venoso, o alvo do INR deve permanecer entre 2,0 e 3,0. Nos casos de eventos arteriais ou retromboses venosas, o alvo do INR deve ser elevado para entre 2,5 e 3,5. Uma alternativa a aumentar o alvo do INR seria manter o alvo entre 2,0 e 3,0 e associar 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS), porém o risco de sangramento é maior[9,33].

Nos casos de AVEi agudo, o paciente deve ser avaliado por um neurologista para verificar a necessidade de trombólise ou apenas de profilaxia secundária. A equipe de neurologia determinará o melhor momento de iniciar a profilaxia secundária, com base nos riscos de transformação hemorrágica do evento.

As doses das heparinas, AVK e orientações quanto ao manejo destes encontram-se na Figura 6[9,33].

Além da terapêutica anticoagulante, a hidroxicloroquina parece reduzir os títulos de aPL e ter um papel antitrombótico benéfico para a SAF, devendo ser prescrita para todos os pacientes com SAF associado a LES, salvo contraindicações[34].

Profilaxia secundária

Após o episódio agudo, o tratamento de longo prazo com anticoagulante oral é a terapia de eleição. O alvo do

Anticoagulação plena

HBPM → **Enoxaparina (1ª opção)**
- 1 mg/kg SC 12/12
- Contraindicada em ClCr < 30 mL/min
- Segura se peso entre 40-120 kg
- Ajuste de dose com fator anti-Xa

HNF → **Bomba de infusão (2ª opção)**
- Bolo de 80 U/kg EV
- 18 U/kg/h em BIC
- Ajustar RT de 6/6h (RT entre 1,5 – 2,3)

Associar antagonista da vitamina K

Iniciar com dose de 5 mg/dia (2,5 mg em idosos)

Manter heparina por no mínimo 5 dias ou até INR no alvo

Colher primeiro controle (TP/INR) 7 dias após o início do tratamento

Figura 6. Evento trombótico agudo.

INR preconizado para profilaxia após tromboses venosas é entre 2,0 e 3,0, e para fenômenos arteriais é entre 2,5 e 3,5[33]. Estudos recentes observaram que INR mais altos, entre 3 e 4, agregavam maior risco de sangramento, sem aumentar os benefícios profiláticos. A hidroxicloroquina deve ser adicionada em todos os pacientes com SAF associado a LES.

Para determinar a profilaxia secundária dos AVE, é necessário avaliar o seu mecanismo. Nos casos de AVE aterotrombóticos, a profilaxia secundária pode ser feita com AAS 300 mg ou anticoagulação oral com INR entre 2,0 e 3,0. Nos casos em que o AVE tiver um mecanismo cardioembólico, o paciente deve ser anticoagulado com alvo de INR entre 2,0 e 3,0[9,33].

No caso de retromboses, apesar de uma terapêutica adequada, o paciente deve ser encaminhado a um especialista.

Ainda não se sabe se os novos anticoagulantes orais (inibidores do anti-Xa e inibidores diretos da trombina) são eficazes na profilaxia trombótica da SAF. Ensaios clínicos estão sendo realizados para avaliar o real benefício nessa subpopulação de pacientes[35,36].

Profilaxia primária

Não existem evidências que embasem a profilaxia primária de pacientes com aPL persistentemente positivos sem eventos trombóticos ou gestacionais. Entretanto, esses pacientes devem receber heparina profilática em situações de alto risco trombótico, como imobilização, hospitalização ou pós-operatório. Estes pacientes também devem evitar situações que aumentem o risco de trombose, por exemplo, o tabagismo ou o uso de estrogênio[2,3]. O anticoagulante lúpico é o anticorpo com maior valor preditivo para eventos trombóticos e piores desfechos gestacionais, e sua positividade deve ser considerada ao se introduzir a profilaxia[13].

Tratamento da SAF obstétrica

Quando fora da gestação, as pacientes com SAF exclusivamente obstétrico devem ser mantidas apenas com AAS 100 mg/dia. Durante a gestação, o AAS deve ser associado à heparina profilática (HNF ou HBPM)[32,37].

Pacientes com eventos trombóticos prévios devem utilizar AAS 100 mg associado à heparina dose plena (HBPM com controle do fator anti-Xa). Os AVK são teratogênicos e devem ser trocados por heparina preferencialmente antes da concepção. Tanto as heparinas como os AVK e o AAS na dose de 100 mg são seguros na lactação[32,37].

Tratamento da plaquetopenia na SAF

A plaquetopenia da SAF geralmente é leve e raramente necessita de tratamento. Nos casos mais graves, glicocorticoides, hidroxicloroquina e imunossupressores, como azatioprina, ciclofosfamida, danazol, imunoglobulina humana e rituximabe, podem ser utilizados com boa resposta.

O manejo da SAF associado à plaquetopenia muitas vezes precisa ser individualizado, mas, de maneira geral, para plaquetopenias acima de 50.000, pode-se manter o AAS ou o anticoagulante oral. Para os casos de plaquetopenia grave (< 50.000), deve-se associar imunossupressor e aguardar melhora dos níveis de plaquetas para introduzir AAS ou anticoagulação[5,29].

Tratamento da SAF catastrófica

Os pacientes portadores de SAF catastrófica, além da anticoagulação com heparina, devem receber imunossupressão com corticosteroide (prednisona 1 mg/kg/dia) ou pulsos de metilprednisolona associado à plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa. Portanto, devem receber tripla terapia: anticoagulação + corticosteroide + plasmaférese ou imunoglobulina. O rituximabe pode ser usado nos casos refratários[38]. Estudos recentes demonstraram benefício no uso de anticorpo monoclonal anti-C5 (eculizumabe) em pacientes com SAF catastrófica, comprovando a importância da ativação do complemento em casos de microangiopatia trombótica[28].

Orientações gerais

Todo paciente deve ser orientado a evitar fatores que adicionem risco trombótico além dos já proporcionados pela síndrome. Orientar o paciente a cessar tabagismo, controlar obesidade, tratar adequadamente comorbidades, como diabete, dislipidemia e hipertensão arterial, é essencial para reduzir o risco de tromboses, sobretudo arteriais[39].

O uso de anticoncepcionais orais que contenham estrogênio ou terapia de reposição hormonal estão contraindicados em mulheres com aPL positivos. Os métodos de anticoncepção mais recomendados pela eficácia e segurança são o dispositivo intrauterino com progesterona e medroxiprogesterona 150 mg IM a cada 3 meses ou medroxiprogesterona 50 mg IM mensal. O anticoncepcional oral de progesterona isolada (desogestrel 75 mcg/dia, uso contínuo) pode ser utilizado com uma eficácia menor bem como o método de barreira.

Os pacientes anticoagulados com AVK devem receber suplementação de vitamina D e um aporte adequado de cálcio na dieta, além de inibidores de bomba de prótons, considerando, respectivamente, o risco de osteoporose e o risco de sangramento digestivo, associados ao anticoagulante.

A orientação de uma alimentação monótona é indispensável para um controle adequado do INR. Esses pacientes devem evitar excesso de alimentos ricos em vitamina K (Quadro 5). Além disso, as interações medicamentosas são extremamente importantes e devem ser conhecidas (Quadro 6).

O uso de anticoagulantes pode aumentar o risco de sangramentos, portanto, atividades de impacto devem ser evitadas. No caso de sangramentos leves, a compressão local pode ser orientada, mas em sangramentos mais intensos, o paciente deve procurar atendimento médico.

Quadro 5. Critérios diagnósticos da síndrome antifosfolípide

Redução do efeito anticoagulante			
Azatioprina Barbitúricos Carbamazepina* Ciclofosfamida Colestiramina	Corticosteroides Dicloxacilina* Diuréticos Drogas antitireóideas Etanol (uso crônico)	Hidróxido de alumínio Fenitoína* Fenobarbital* Mercaptopurina Quinidina	Rifampicina* Sucrafalto Vitamina C Vitamina K
Aumento do efeito anticoagulante			
AAS AINH em geral Alopurinol Amiodarona* Andrógenos Antidepressivos tricíclicos Antidepressivos (ISRS)*	Antifúngicos Cimetidina* Clofibrato Clorpropamida Etanol (agudo) Eritromicina* Fluconazol	Hormônios tireoidianos Isoniazida Metronidazol* Omeprazol* Paracetamol Metilprednisolona (pulso) Quinolonas*	Salicilatos SMX/TMP* Ticlopidina Tamoxifeno Vitamina E Zafirlucaste* Zileuton*

AINH: antiinflamatório não-hormonal; ISRS: inibidores seletivos de recaptação de serotonina; * via interação com citrocromo P450 2c9.

Quadro 6. Fontes alimentares de vitamina K

Alimentos ricos em vitamina K	Alimentos pobres em vitamina K
Vegetais folhosos verdes; espinafre, brócolis, alguns tipos de alface, couve, repolho, e couve-de-bruxelas	Azeitona, cogumelos e tomate vermelho
Óleos e gorduras vegetais: óleos (canola, soja, algodão e oliva) e margarinas	Os óleos de milho, amendoim e a manteiga têm teor reduzido, entre as gorduras, sendo considerados moderados e não pobres
Alimentos hipergordurosos	Alimentos hipogordurosos
Legumes com casca	Legumes sem casca
Alimentos processados ou refogados em óleo	Sopas que não sejam do tipo creme
Miúdos: fígado, coração e dobradinha	Carnes com pouca gordura e sem fritura
Maionese e temperos para salada e molhos de tomate prontos, principalmente com salsa	Aves e peixes sem acréscimo de óleo
Molho de tomate industrializado	Molho e tomate "simples"
Atum enlatado em óleo	Atum enlatado em salmoura
Ovos fritos	Ovos cozidos ou poché
Creme de leite e queijos gordurosos aumentam a absorção da vitamina	Latícinios desnatados e seus derivados
Soja e derivados, lentilha, ervilha e grão-de-bico	Cereais: arroz, trigo, aveia (e derivados) Grão: feijão
Vagem, quiabo, pepino e abobrinha, principalmente com casca	Tubérculos: batata, rabanete e beterraba (a cenoura tem teor um pouco maior, principalmente se for cozida)
Kiwi, ameixa seca, figo, amora, uvas e abacate Observação: frutas com casca têm teor maior	Sucos e frutas cítricas Frutas sem casca
Fast-foods: hambúrgueres, pizzas e petiscos, por serem gordurosos	Lanches com pouca gordura e sem molhos
Waffles, biscoitos recheados e panquecas	Biscoitos simples e sem recheio
Oleaginosas: nozes e castanha de caju	
Folhas verdes para preparo de chás e grão de café	As infusões preparadas com as folhas: chá e café prontos

Considerações finais

Existe necessidade de se reconhecer a SAF nas diversas especialidades médicas, bem como a CAPS nos ambientes de terapia intensiva. A instituição da terapêutica adequada e por tempo prolongado pode mudar o prognóstico dos indivíduos acometidos por essa entidade.

Referências bibliográficas

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4:295-306.
2. Erkan D, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2006;18(3):242-8.
3. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2014;48-49:20-5.

4. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med. 1992;117:997-1002.
5. Khamashta M, Pierangeli S, Harris EN. Antiphospholipid syndrome: overview of pathogenesis, diagnosis, and management In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 5.ed. Elsevier Mosby, 2011. p.1445-53.
6. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. Bull NYU Hosp Jt Di. 2006;64(1-2):57-9.
7. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. Blood. 2007;109(2):422-30.
8. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(6):330-9.
9. Pierangeli SS, Chen PP, Gonzalez EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. Curr Opin Hematol. 2006;13(5):366-75.
10. Kamboh MI, Wang X, Kao AH, Barmada MM, Clarke A, Ramsey-Goldman R et al. Genome-wide association study of antiphospholipid antibodies. Autoimmune Dis. 2013;2013:761046.
11. Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al., for the Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum. 2002;46(4):1019-27
12. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al., on behalf of the Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis. 2009;68:1428-32.
13. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 2012;64(7):2311-8.
14. Brey RL, Muscal E, Chapman J. Antiphospholipid antibodies and the brain: a consensus report. Lupus. 2011;20:153-7.
15. Muscal E, Brey RL. Antiphospholipid syndrome and the brain in pediatric and adult patients. Lupus. 2010;19(4):406-11.
16. Arnson Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The Antiphospholipid syndrome as a neurological disease. Semin Arthritis Rheum. 2010;40:97-108.
17. Rodrigues CE, Carvalho JF . Multiple mononeuropathy secondary to thrombosis of the vasa nervorum in primary antiphospholipid syndrome. Isr Med Assoc J. 2010;12(7):448-9.
18. Rodrigues CEM, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. Eur J Clin Invest. 2010;40(4):350-9.
19. Rodrigues CEM, Carvalho JF. Clinical, radiologic, and therapeutic analysis of 14 patients with transverse myelitis associated with antiphospholipid syndrome: report of 4 cases and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2011;40:349-57.
20. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. Blood Reviews. 2008;22:187-94.
21. Kameda T, Dobashi H, Susaki K, Danjo J, Nakashima S, Shimada H et al. A case of catastrophic antiphospholipid syndrome, which presented an acute interstitial pneumonia-like image on chest CT scan. Mod Rheumatol. 2015;25(1):150-3.
22. Kanakis MA, Kapsimali V, Vaiopoulos AG, Vaiopoulos GA, Samarkos M. The lung in the spectrum of antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(3):452-7.
23. Tenedios F, Erkan D, Lockshin M. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. Rheum Dis N Am. 2006;32:491-507.
24. Shoenfeld Y, Twig G, Katz U, Sherer Y. Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome. J Autoimmun. 2008;30:74-83.
25. Pinto-Almeida T, Caetano M, Sanchel M, Selores M. Cutaneous manifestations of antiphospholipid syndrome: a review of the clinical features, diagnosis and management. Acta Reumatol Port. 2013;38:10-8.
26. Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. Nat Rev Nephrol. 2014;10:279-89.
27. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G, Rosário C et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Autoimmun Rev. 2014;13(7):699-707.
28. Wilson WA, Gharavi AE, Koite T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum. 1999;42(7):1309-11.
29. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. British Committee for Standards in Haematology.Br J Haematol. 2012;157(1):47-58.
30. Wong RC, Adelstein S, Gillis D, Favaloro EJ. Development of consensus guidelines for anticardiolipin and lupus anticoagulant testing. Semin Thromb Hemost. 2005;31(1):39-48.
31. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola CB, Forastiero R et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. Autoimmun Rev. 2014;13(9):917-30.
32. Petri M, Qazi U. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. Rheum Dis Clin North Am. 2006;32(3):591-607.
33. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. Jama. 2006;295(9):1050-7.
34. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thromboticin antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev. 2015;14(4):358-62.
35. Arachchillage DJ, Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2013;15(6):331.
36. Cohen H, Machin SJ. Antithrombotic treatment failures in antiphospholipid syndrome: the new anticoagulants? Lupus. 2010;19(4):486-91.
37. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev. 2014;13(8):795-813.
38. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G, Rosário C et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Autoimmun Rev. 2014;13(7):699-707.
39. Rodrigues CE, Bonfá E, Caleiro MT, Vendramini MB, Bueno C, Lopes JB et al. Association of arterial events with the coexistence of metabolic syndrome and primary antiphospholipid syndrome. Arthritis Care Res. 2012;64(10):1576-83.

Esclerose Sistêmica 14

Percival Degrava Sampaio Barros
Ana Paula Lupino Assad
Danieli Castro Oliveira de Andrade

SUMÁRIO

Introdução

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo caracterizada por fibrose (que causa o endurecimento da pele e de órgãos internos) associada a alterações vasculares (que podem variar do fenômeno de Raynaud à formação de múltiplas úlceras isquêmicas). Os acometimentos fibróticos e vasculares também estão associados à presença de biomarcadores, como os autoanticorpos específicos, destacando-se o anticentrômero e o anti-Scl70.

O prognóstico e o tratamento da ES dependem da extensão e do tipo de órgãos afetados. A pesquisa ativa da doença em pacientes com estigmas iniciais tem colaborado para um diagnóstico precoce, indispensável para se iniciar tratamento específico nas fases iniciais da doença, colaborando para uma significativa melhora do prognóstico da ES.

Classificação e diagnóstico

No ano de 2013, uma força-tarefa do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e da Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) propôs novos critérios de classificação para a ES, englobando as principais manifestações cutâneas e vasculares da doença, além dos autoanticorpos específicos e da capilaroscopia periungueal, permitindo que pacientes tanto com ES estabelecida quanto os casos iniciais sem espessamento cutâneo fossem classificados. Esta era uma demanda dos reumatologistas envolvidos no diagnóstico e no tratamento da ES, já que os casos ditos *sine scleroderma* (sem espessamento cutâneo) têm representado crescente número de pacientes encaminhados aos serviços especializados. Trabalho recente da Universidade de São Paulo encontrou 8,3% de pacientes sem espessamento cutâneo num total de 947 pacientes com ES[1].

Os novos critérios de classificação[2] estão descritos no Quadro 1. Para ser considerado como ES, o paciente necessita completar 9 pontos.

Classicamente, a ES é subdividida em duas formas clínicas, de acordo com a extensão do acometimento cutâneo[3]:

- A forma limitada apresenta envolvimento cutâneo restrito às extremidades (até cotovelos e joelhos, e face), ritmo lento de acometimento cutâneo, presença de calcinose, incidência tardia de manifestações viscerais, podendo cursar com anticorpo anticentrômero.
- A forma difusa cursa com envolvimento cutâneo generalizado afetando tronco, face e membros, apresentando tendência à rápida progressão das alterações cutâneas, contraturas articulares, crepitação tendínea e comprometimento visceral precoce (fibrose pulmonar, miocardioesclerose e crise renal), podendo cursar com anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl 70) e anticorpo anti-RNA polimerase III.

Quadro 1. Critérios de classificação da esclerose sistêmica[2]
Espessamento cutâneo proximal de ambas as mãos, proximal às articulações metacarpofalângicas (critério suficiente) = 9
Espessamento cutâneo dos dedos (utilize apenas o maior escore)
Edema de dedos (*puffy fingers*) = 2
Esclerodactilia dos dedos das mãos (distal às metacarpofalângicas) = 4
Fenômeno de Raynaud = 3
Lesões de polpas digitais (utilize apenas o maior escore)
Ulcerações de polpas digitais = 2
Microulcerações de polpas digitais = 3
Capilaroscopia periungueal alterada = 2
Telangiectasias = 2
Hipertensão arterial pulmonar e/ou doença pulmonar intersticial (escore máximo = 2)
Hipertensão arterial pulmonar = 2
Doença pulmonar intersticial = 2
Autoanticorpos específicos da ES (escore máximo = 3)
Anticentrômero = 3
Antitopoisomerase I (anti-Scl70) = 3
Anti-RNA polimerase III = 3
* Pacientes com escore total > 9 são classificados como "esclerose sistêmica".

Epidemiologia

A prevalência da ES pode variar entre 30 e 300 casos por milhão de habitantes, e vem crescendo nas duas últimas décadas. Apresenta predomínio no sexo feminino (em média, 3-5:1), não existindo uma predileção por raça; costuma iniciar-se a partir da 3ª década na mulher e a partir da 5ª década de vida no homem, no qual em geral tem curso clínico mais agressivo. A ES é pouco frequente em crianças e adolescentes, sendo que a casuística juvenil representa, em média, 1 a 3% do total de pacientes nas grandes séries da literatura, e sua gravidade depende do acometimento de órgãos internos[4].

Etiopatogenia

A ES é uma doença de etiopatogenia complexa, tendo como fatores primordiais os mecanismos imunológicos envolvidos nos processos de fibrose e ativação endotelial que caracterizam a doença[5] (Figura 1).

Atividade imunológica

Tanto a imunidade humoral quanto a imunidade celular estão envolvidas na patogenia da ES. A imunidade celular na ES é caracterizada pela ativação de linfócitos T *helper* no sangue periférico, na pele e em alguns órgãos afetados, notadamente os pulmões. Na pele, os infiltrados são compostos principalmente de células T CD4 +, linfócitos e monócitos, ao passo que os linfócitos T CD8 + predominam nos pulmões.

A produção de diversas citocinas, como as interleucinas (IL) 2, 4, 6 e 8, é frequente em pacientes com ES. A ativação dos linfócitos T circulantes, em indivíduos geneticamente predispostos, ocorre pela ligação com elementos da matriz extracelular por intermédio de moléculas de adesão, as E-selectinas e as P-selectinas. Aparentemente, ocorre um desbalanço Th1/Th2 na ES, favo-

Fibrose
Pulmões
Trato gastrointestinal
Coração

• Papel dos fibroblastos

Autoimunidade – autoanticorpos
Anti-Scl70
Anti-centrômero
Anti-RNA polimerase II

• Papel do endotélio

Alterações Vasculares
Fenômeno de Raynaud
Crise renal
Hipertensão Arterial Pulmonar

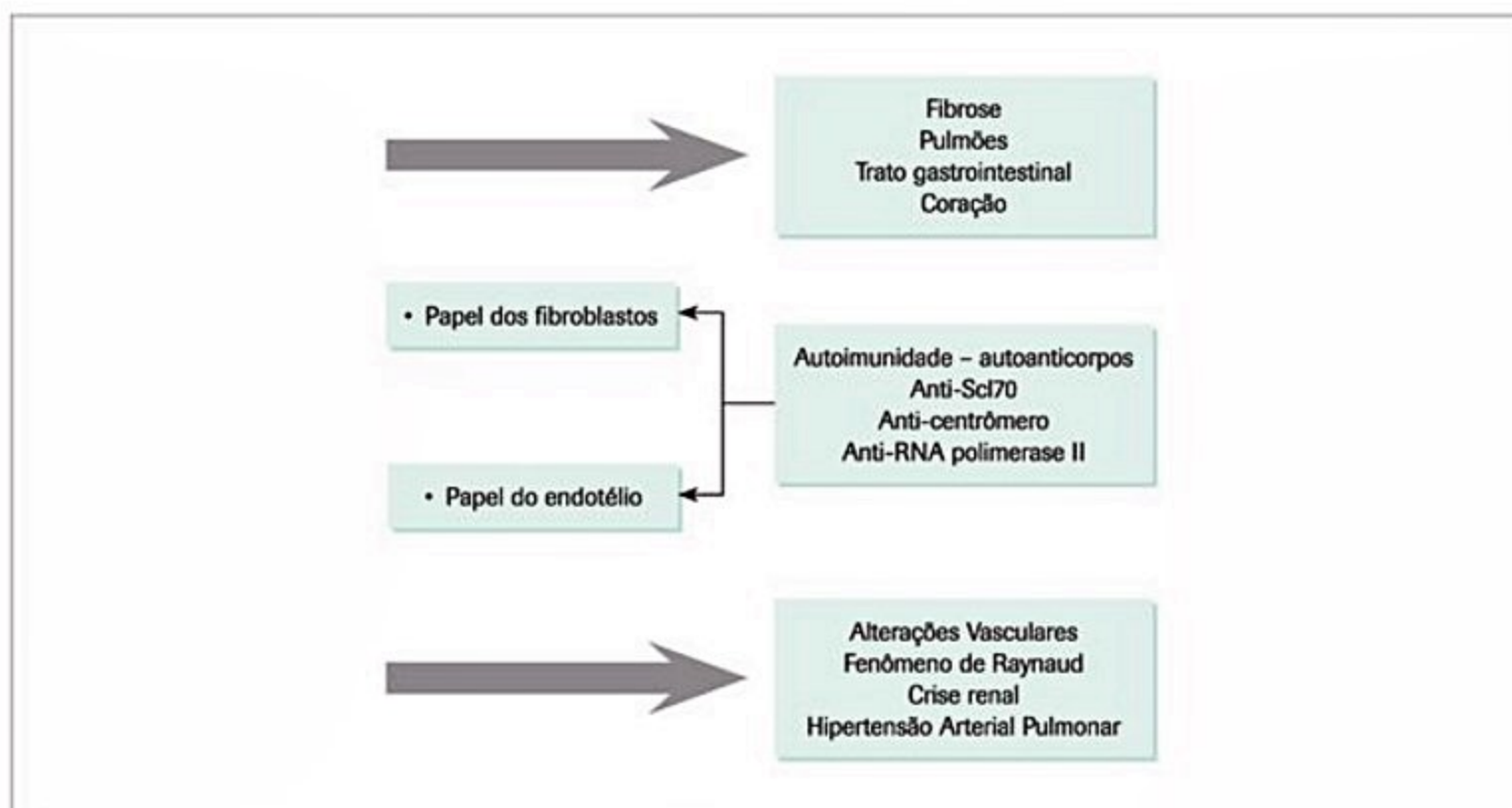



Figura 1 Pantogênese da esclerose sistêmica.

recendo a expressão de citocinas Th2 (como IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, MCP-1), contribuindo para a ativação de fibroblastos. A produção de citocinas, como a IL-2, também contribui para a ativação endotelial na ES.

A ativação da imunidade humoral na ES é caracterizada pela produção de autoanticorpos. Mais de 90% dos pacientes com ES apresentam FAN positivo. Entre os autoanticorpos específicos na ES, destacam-se o anticentrômero e o anti-Scl 70 (também conhecido como antitopoisomerase I), que estão associados a perfis bem distintos de doença. Outros anticorpos também são descritos na ES, como o anti-RNA polimerase III, o antifibrilarina, o anti-Th-To-RNP e o anti-PM-Scl. No conjunto dos anticorpos não específicos, merece destaque a associação com o anti-Ro (associado a sintomas de síndrome *sicca*); embora alterações vasculares endoteliais sejam bastante frequentes na ES, a associação com anticorpos antifosfolípides é rara. A frequência e as associações clínicas dos anticorpos associados à ES estão descritas no Quadro 2.

Fibrose

Um achado marcante na ES é a fibrose de pele e órgãos internos, causada pela intensa deposição de fibras colágenas nos tecidos envolvidos. Em geral, ocorre seleção e ativação exagerada de fibroblastos que produzem fibras colágenas, que cursarão com espessamento progressivo cutâneo e da parede de diversos órgãos internos. O fator transformador do crescimento-beta (TGF-beta) é a principal citocina envolvida no processo de fibrose na ES.

Estudos experimentais sugerem que a expressão aumentada ou anômala do colágeno V em fibroblastos da pele e de pulmões parece ser um importante gatilho para a ativação de células T, com consequente produção de citocinas, pelo dano endotelial e pelo estímulo à produção de anticorpos específicos da ES[6].

Ativação endotelial

A lesão vascular e a ativação de células endoteliais são possivelmente os eventos primários na patogênese da ES, pois a obliteração vascular leva à hipoxia, o que aumenta a ativação de fibroblastos e a síntese de colágeno.

A expansão da camada íntima em artérias de pequeno e médio calibre é um achado anatomopatológico marcante da ES. Essa proliferação da íntima se deve à proliferação e à migração de células miointimais e deposição de colágeno. A membrana basal adquire aspecto espessado e duplicado. Além dessas alterações estruturais, há redução da fibrinólise e aumento dos níveis circulantes de fator de von Willebrand. A presença da lesão endotelial gera maior agregação plaquetária, com a consequente liberação do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), serotonina, endotelina-1 (ET-1) e apoptose de células endoteliais. Nos casos avançados de ES, há deposição de fibrina e fibrose perivascular com oclusão progressiva do lúmen. Portanto, ocorre vasculopatia obliterante difusa de vasos de pequeno e médio calibres, ocasionando rarefação vascular e hipoxia tecidual crônica. Vasculite ou deposição de complexos imunes na parede dos vasos é incomum.

Entre os diversos outros fatores envolvidos, destacam-se os fatores genéticos e ambientais[7].

Com relação aos fatores genéticos, acredita-se que a ES seja uma doença poligênica complexa que se manifesta em indivíduos geneticamente predispostos com exposição a fatores ambientais. Estudos envolvendo agregação familial mostraram que a ocorrência da doença nos familiares de pacientes com ES era de 1,6% em coortes que tinham um risco populacional estimado de apenas 0,026%. Os estudos com irmãos gêmeos também mostraram concordância dos anticorpos antinucleares em 90% nos monozigóticos e 40% nos dizigóticos, mas a incidência da doença em ambos os monozigóticos foi baixa, aproximadamente 5%, e não foi superior ao observado em bivitelinos. Isto reforça a importância dos fatores ambientais.

Entre os fatores ambientais envolvidos na fisiopatogenia da ES, destacam-se os solventes orgânicos (tolueno, benzeno, cloreto de polivinil e tricloroetileno, entre outros), a sílica (em mineiros de carvão e trabalhadores em pedreiras), o silicone (próteses mamárias rotas) e o uso de drogas (inibidores do apetite, L-triptofano, bleomicina). Nestes casos, acredita-se que o estímulo exógeno em um indivíduo geneticamente predisposto ocasione uma resposta imunológica aberrante, desencadeando as alterações vasculares e fibróticas da doença.

Quadro 2. Principais autoanticorpos associados à esclerose sistêmica

Autoanticorpo	Especificidade	Associações
Antitopoisomerase I (Scl-70)	Alta	ES difusa, fibrose pulmonar
Anticentrômero	Alta	ES limitada, menor envolvimento visceral (proteção), HAP isolada
Anti-RNA polimerase III	Alta	ES difusa, crise renal
Antifibrilarina (U3-RNP)	Alta	Hipertensão pulmonar, miopatia, intestino
Anti-Th-TO-RNP	Alta	Hipertensão pulmonar
Anti-PM-Scl	Baixa	Sobreposição ES e miopatia inflamatória
Anti-Ku	Baixa	Miopatia, hipertensão pulmonar

Quadro clínico

O diagnóstico da ES se baseia preferencialmente na presença do espessamento cutâneo característico da doença. No entanto, é importante lembrar que um número crescente de pacientes inicia o quadro clínico com o fenômeno de Raynaud, demorando meses a anos para evoluir para a fibrose da pele. Nestes pacientes com fenômeno de Raynaud sintomático associado a edema de mãos, microulcerações digitais, telangiectasias e outros estigmas da ES, é fundamental solicitar uma capilaroscopia periungueal (para avaliar a microcirculação) e de anticorpos específicos da ES (como o anticentrômero e o anti-Scl 70). Também é importante reforçar que cerca de 10% dos pacientes com ES podem apresentar somente as manifestações viscerais da doença, associado ao FAN positivo, sem desenvolver fibrose cutânea, caracterizando a *ES sine scleroderma*.

Trabalho recente avaliando os perfis de doença num grupo de 1.017 pacientes com ES, acompanhados em dois grandes serviços universitários brasileiros (Universidade de São Paulo e Universidade Estadual de Campinas), encontrou uma frequência elevada de acometimento esofágico e pulmonar intersticial, enquanto a crise renal esclerodérmica foi bastante rara[4]. Estas frequências estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1. Dados clínicos, demográficos e imunológicos em 1.017 pacientes brasileiros com esclerose sistêmica

Gênero Masculino (%) 118 (11,6) Feminino (%) 899 (88,4)
Etnia Branca (%) 770 (75,7) Afrobrasileiros (%) 226 (22,2) Outras (%) 21 (2,5)
Subtipo Limitada (%) 694 (68,2) Difusa (%) 323 (31,8)
Calcinose (%) 170 (16,7)
Telangiectasias (%) 498 (49)
Úlceras isquêmicas (%) 407 (40)
Osteoarticular (%) 474 (46,6)
Miosite (%) 129 (12,7)
Esôfago (hipomotilidade e/ou RGE) (%) 749 (76,6)
Intestino (%) 59 (5,8)
Doença pulmonar intersticial (%) 570 (56,1)
Hipertensão pulmonar (%) 100 (9,8)
Coração (%) 204 (20,1)
Crise renal (%) 27 (2,7)
Neurológico (%) 67 (6,6)
Anticorpos antinucleares (%) 932 (91,6)
Anticorpo anticentrômero (%) 211 (20,7)
Anti-Scl 70 (%) 190 (18,7)

Pele

O espessamento cutâneo na ES é caracterizado por três fases:

1. Fase edematosa (principalmente mãos e pés): caracterizada por edema depressível e frequentemente referida como manifestação inicial da doença.
2. Fase indurativa: caracterizada por espessamento cutâneo iniciando-se nas extremidades (principalmente dedos das mãos), denominado esclerodactilia. A pele fica aderida, seca, brilhante, com perda das pregas naturais e dos fâneros.
3. Fase atrófica: caracterizada por espessamento cutâneo acentuado levando a retrações tendíneas com contraturas em flexão. Nesta fase, observa-se pele muito espessada, endurecida, aderida a planos profundos, não depressível e não pregueável.

O espessamento cutâneo geralmente começa nos dedos das mãos e na face. O espessamento cutâneo intenso nas mãos pode levar à característica "mão em garra" (Figura 2), associada à limitação nas atividades de vida diária do paciente esclerodérmico, com consequente piora da qualidade de vida. Já a fácies esclerodérmica cursa com apagamento das pregas faciais, afilamento do nariz e dos lábios (microqueilia), com diminuição da abertura da boca (microstomia) (Figura 3). Nos casos clássicos, o diagnóstico de ES é visual, consubstanciado pela face e pelas mãos do paciente.

A extensão do espessamento cutâneo é o parâmetro que determina a subdivisão da ES nas formas clínicas (limitada e difusa). A extensão e a intensidade do acometimento cutâneo são avaliadas pelo escore cutâneo total (ECT). Atualmente, o método de ECT mais utilizado é o de Rodnan modificado, que avalia 17 sítios anatômicos, graduados de "0" (sem espessamento) a "3" (espessamento grave), com escore máximo de 51.

Outros acometimentos cutâneos são comuns na ES, como as telangiectasias, a calcinose e os distúrbios de pigmentação. Telangiectasias são dilatações saculares de vasos sanguíneos superficiais que colapsam à digitopressão. Costumam surgir na face (Figura 4), na palma das mãos e nas mucosas, tendem a aumentar em número com o passar dos anos e ocorrem nas duas formas clínicas da ES.

Figura 2. Mão em garra esclerodérmica.

■ **Figura 3.** Face esclerodérmica.

■ **Figura 5.** Calcinose.

■ **Figura 4.** Telangiectasias.

■ **Figura 6.** Leucomelanodermia.

A calcinose (Figura 5) resulta do acúmulo de cristais de cálcio e hidroxiapatita em locais de uso excessivo ou trauma (ponta dos dedos, cotovelos, joelhos e superfície extensora do antebraço), podendo ser dolorosa, especialmente quando infectada; é mais frequente em pacientes com ES limitada de longa evolução. A ocorrência de áreas de hiper e hipopigmentação da pele é denominada "sal e pimenta" ou leucomelanodermia, sendo especialmente intensa nos pacientes de cor negra; alguns pacientes podem apresentar lesões de vitiligo (Figura 6).

Vascular

O fenômeno de Raynaud, caracterizado como uma reação vascular trifásica (palidez, eritema e posterior cianose) acompanhada de mudança na coloração das extremidades (mãos e pés) em resposta a baixas temperaturas ou ao estresse, ocorre geralmente em mais de 98% dos pacientes com ES, sendo frequentemente (50 a 70%) a manifestação inicial da doença. O paciente costuma queixar-se de extremidades frias, podendo cursar com formigamento e dor.

A avaliação do paciente com fenômeno de Raynaud inclui a realização da capilaroscopia, que consiste na visualização da rede microvascular periungueal dos dedos das mãos utilizando um microscópio ou lupa estereomicroscópica. Na ES, o característico padrão SD é frequente, cursando com alterações na microcirculação (micro-hemorragias, dilatações e deleções dos capilares) (Figura 7).

Com a progressão da doença, é comum o aparecimento de microulcerações isquêmicas de polpas digitais, que contribuem para a sua reabsorção. Nos casos em que o fenômeno de Raynaud não é controlado, podem ocorrer úlceras isquêmicas (Figura 8) extensas e dolorosas, que podem evoluir para gangrena e amputação das estru-

■ **Figura 7.** Capilaroscopia periungueal: padrão SD.

■ **Figura 8.** Úlcera isquêmica digital.

turas acometidas. Existem casos em que ocorre a formação de úlceras por diminuição da irrigação arterial, geralmente maleolar, recidivantes e muito dolorosas.

Musculoesquelético

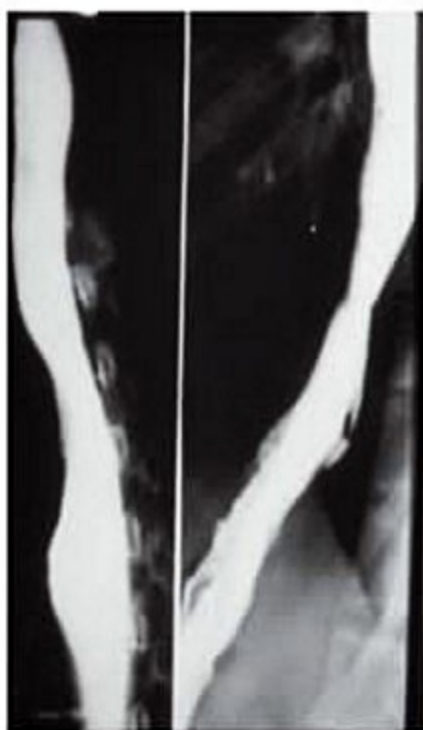
O acometimento articular, por meio de poliartralgia, artrite (predominante nas articulações das mãos) e tenossinovites, é frequente em pacientes com ES. Com a evolução da doença, podem ocorrer contraturas em flexão, principalmente dos dedos das mãos; na etiologia destas contraturas, estão envolvidos espessamento cutâneo, encurtamentos tendíneos e alterações intra-articulares. A chamada "garra esclerodérmica" é uma manifestação associada aos quadros mais graves da doença e contribui para uma pior qualidade de vida dos pacientes afetados.

A crepitação tendínea, comum na ES difusa, geralmente é fator de mau prognóstico, pela frequente associação com acometimentos viscerais, como o renal e o cardíaco. Reabsorção óssea das extremidades (acrosteólise) é comum na ES. Particularmente problemática é a reabsorção dos côndilos mandibulares, que costuma exigir tratamento cirúrgico, a fim de evitar quadro de desnutrição e permitir a higiene oral, já comprometida pela microstomia.

Fraqueza muscular é uma manifestação frequente, especialmente na forma difusa da ES. Alguns pacientes desenvolvem miopatia leve, com pequena elevação das enzimas musculares (CPK e aldolase), eletroneuromiografia normal e biópsia muscular mostrando um aumento de tecido conjuntivo no epimísio e perimísio. Na presença de miosite franca e debilitante, semelhante à polimiosite, denomina-se síndrome de superposição (ES + miopatia inflamatória), marcada pela presença do anticorpo anti-PM-Scl.

Trato digestivo

O acometimento do trato digestivo costuma ser referido por cerca de 60 a 90% dos pacientes esclerodérmicos. Ocorre primariamente dentro de um espectro de distúrbios de motilidade, que varia do assintomático até uma paresia grave que pode afetar do esôfago até o ânus. O esôfago é a víscera mais comumente afetada (70 a 90%) na ES, sendo que a pirose e a disfagia são as queixas esofágicas mais comuns. O acometimento gástrico é menos frequente, embora possa ser responsável por manifestações dispépticas graves, como gastroparesia ou hemorragia gástrica relacionada à ectasia vascular de antro, conhecida como "estômago em melancia". O acometimento intestinal é geralmente assintomático, mas pode ser grave e de difícil tratamento. O envolvimento do intestino delgado pode causar estase intestinal e predispor a supercrescimento bacteriano, causando diarreia importante, dor abdominal, e perda de peso, enquanto o acometimento do intestino grosso pode causar constipação grave. O acometimento anorretal pode afetar mais de 50% dos pacientes com ES, embora nem sempre seja sintomático. O acometimento grave do tubo digestivo, no cenário de uma ES difusa precoce, em geral indica prognóstico muito ruim.

A investigação por imagem é importante para detectar o acometimento do tubo digestivo na ES. O esofagograma contrastado, alterado em 60 a 80% dos casos, pode mostrar diminuição das ondas peristálticas nos dois terços inferiores do esôfago, dilatação esofágica, hérnia hiatal por deslizamento e refluxo gastroesofágico (Figura 9). A esofagomanometria, alterada em 70 a 80% dos casos, revela baixa amplitude de contrações da musculatura lisa, incoordenação da peristalse e incompetência do esfíncter esofágico inferior. A cintilografia esofágica, que pode estar alterada em até 90% dos casos, revela diminuição da velocidade de esvaziamento e tempo de trânsito prolongado. A endoscopia digestiva alta é importante na de-

■ **Figura 9.** Exame radiológico contrastado de esôfago, estômago e duodeno: retardo de esvaziamento esofágico.

tecção de esofagite crônica de refluxo e do esôfago de Barrett. O exame de trânsito intestinal costuma revelar dilatação e atonia duodenais, preferencialmente nas segunda e terceira porções. Nos casos de constipação intestinal por acometimento do intestino grosso, o enema opaco revela dilatação colônica segmentar ou generalizada e/ou pseudodivertículos (falsos divertículos de boca larga, formados pela atrofia irregular da mucosa ao longo do bordo antimesentérico do cólon transverso e descendente). Ultrassonografia endoanal, ressonância magnética pélvica e manometria anal são úteis para a avaliação de disfunção anorretal e incontinência fecal.

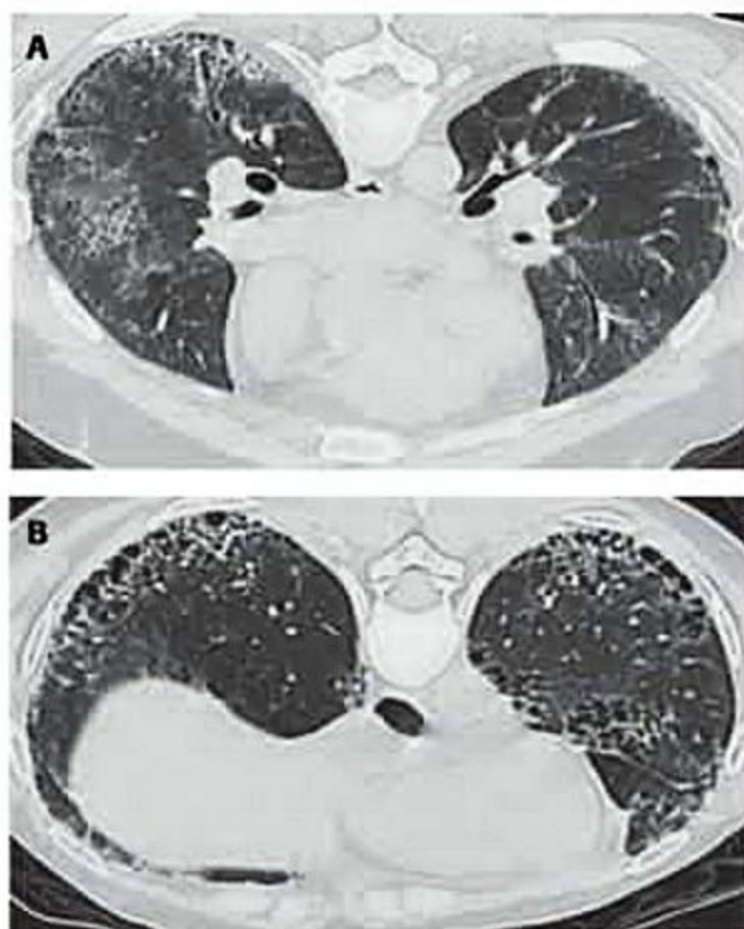
Pulmões

O pulmão é atualmente a principal causa de morbimortalidade na ES. O envolvimento pulmonar na ES pode manifestar-se como pneumopatia intersticial, hipertensão pulmonar, doença pleural, pneumonia aspirativa e neoplasia.

A pneumopatia intersticial (PI) é a forma de comprometimento pulmonar mais frequente (70% dos casos). Clinicamente, os pacientes podem ser assintomáticos no início do quadro, podendo evoluir com quadro de dispneia progressiva aos esforços, tosse seca e dor tipo pleural. Os casos de PI graves costumam se manifestar já nos dois primeiros anos da doença e costumam ter evolução rápida e progressiva, se não forem tratados precocemente.

A investigação de PI é mandatória em todos os pacientes esclerodérmicos, devendo ser periódica, sendo anual nos pacientes com ES nos primeiros cinco anos de doença. A radiografia de tórax somente detecta alterações crônicas, não se mostrando útil para o diagnóstico precoce da PI. A tomografia computadorizada de alta resolução de tórax é o método mais sensível para detectar a lesão intersticial. As lesões iniciais evidenciam o aspecto de "vidro fosco" (Figura 10A), não visível nas radiografias, enquanto as lesões crônicas cursam com opacidades reticulares subpleurais ou septais, imagens em "favo de mel" e bronquiectasias de tração (Figura 10B). A espirometria cursa com padrão restritivo, devendo ser realizada anualmente; a capacidade vital forçada é a principal variável que deve ser acompanhada ao se realizar os exames evolutivos seriados.

A hipertensão pulmonar (HP) pode ser observada em 5 a 20% dos pacientes. É um quadro grave, com altos índices de mortalidade, que giram em torno de 50% em 3 anos, nos casos de HP isolada, e 35% quando associada à PI. Três situações principais estão envolvidas na patogênese e na classificação da HP na ES: hipertensão arterial pulmonar (HAP), HP secundária à PI e HP pós-capilar, que geralmente decorre de doenças de átrio ou ventrículo esquerdo. A HP pode ser associada a casos de tromboembolismo, porém é uma situação rara na ES. A HAP costuma ocorrer na ES limitada de longa evolução e costuma ser uma manifestação isolada. Cursa com dispneia progressiva aos esforços e sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita, especialmente na evolução clínica dos casos mais graves.

A triagem anual de HP é mandatória. O ecocardiograma com Doppler e a prova de função pulmonar com

■ **Figura 10.** Pneumopatia intersticial. A. Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax: aspecto de "vidro-fosco". B. Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax: aspecto de "favo de mel".

difusão (DLCO) são os instrumentos usados para esse rastreamento. Valores de pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) maiores que 35 mmHg, velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) maior que 3 m/s ou VRT maior que 2,5 m/s, associado a sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca direita e valores de DLCO menor que 55% (na ausência de restrição/PI importante), são indicativos de prosseguir a investigação de HAP com cateterismo cardíaco direito (CCD). O CCD é padrão-ouro para o diagnóstico de HAP, pois é capaz de realizar a medida direta das pressões nas câmaras cardíacas direitas e da artéria pulmonar, de aferir o debito cardíaco e a resistência vascular pulmonar. O diagnóstico de HAP é estabelecido quando há PAP > 25 mmHg e pressão de oclusão de artéria pulmonar menor que 15 mmHg.

O acometimento pleural na ES é queixa clínica pouco frequente, sendo mais comum apresentar-se como achado de necropsia ou manifestação assintomática observada em exames radiológicos. A pneumopatia aspirativa é frequente nos casos de pacientes com importante refluxo gastroesofágico associado. A neoplasia de pulmões pode surgir em casos com PI de longa evolução.

Coração

O envolvimento cardíaco é observado em 30 a 90% dos pacientes esclerodérmicos em estudos de necropsia. Clinicamente, pode aparecer em 5 a 20% dos casos. O acometimento cardíaco sintomático é fator de mau prognóstico na ES, com mortalidade de 60% em 2 anos e 75% em 5 anos. Pode manifestar-se como pericardite, miocardite e arritmia cardíaca.

O acometimento pericárdico na ES é frequente achado de necrópsia. Derrame pericárdico pode ser observado em até 40% dos pacientes na ecocardiografia, sendo geralmente assintomático. Apenas 7 a 20% dos pacientes apresentam doença pericárdica sintomática, caracterizada por pericardite inflamatória aguda (febre, dispneia e dor torácica, causa de morte súbita) ou pericardite crônica (dispneia, dor torácica e cardiomegalia, evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva), de mau prognóstico. O acometimento miocárdico pode ser detectado em 12 a 90% dos pacientes, evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva em cerca de 10% dos casos, geralmente em pacientes com ES difusa. Arritmia cardíaca fulminante, embora rara, pode ocorrer em casos com acometimento cardíaco importante, cursando com morte súbita.

Na investigação do acometimento cardíaco da ES, diversos exames podem ser solicitados. Arritmias atriais e ventriculares aparecem em 5 a 10% dos eletrocardiogramas (ECG) convencionais; contudo, a monitoração eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas revela distúrbios do ritmo e da condução cardíacas em até 62% dos pacientes. O ecocardiograma representa um método não invasivo útil na avaliação da dimensão das câmaras cardíacas, derrame pericárdico e função ventricular. O ecocardiograma com Doppler pode ser preditivo de aumento da pressão de artéria pulmonar, auxiliando no diagnóstico precoce da HP. A ressonância magnética cardíaca tem sido útil na avaliação dos pacientes com cardiomiopatia, possibilitando estimar o grau de inflamação e fibrose miocárdica, o que pode dirigir o tipo de tratamento para cada paciente.

Rins

A crise renal esclerodérmica é a mais grave manifestação visceral da ES, podendo ocorrer em 2 a 5% dos pacientes com a forma clínica difusa, geralmente nos primeiros cinco anos de doença. Caracteriza-se por início abrupto de hipertensão arterial grave, acompanhada de insuficiência renal rapidamente progressiva. Também pode estar associada à hematúria microscópica, proteinúria, retinopatia, convulsões, insuficiência cardíaca esquerda e anemia hemolítica. A incidência diminuiu nos últimos anos, com o advento dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA).

Sistema nervoso

O envolvimento neurológico na ES é pouco frequente. Quanto ao sistema nervoso periférico, pode ocorrer neuropatia periférica (5 a 15%), neuropatia trigeminal (5%) e mononeurite múltipla.

Seguimento

Os pacientes com ES necessitam ser reavaliados anualmente quanto ao acometimento sistêmico, sobretudo nos primeiros cinco anos de doença. Ecocardiograma com Doppler, TC de tórax de alta resolução e prova de função pulmonar devem ser solicitados anualmente. Esofagograma/manometria esofágica e endoscopia digestiva alta devem ser solicitados no início do acompanhamento e, eventualmente, ajustados de acordo com a gravidade.

Durante as consultas regulares, devem-se observar os eventos adversos inerentes à cada medicação (principalmente os imunossupressores), assim como queixas novas que possam sugerir a investigação de comprometimento de sítios específicos.

Tratamento

O tratamento da ES deve ser baseado nos acometimentos apresentados. Em 2009, foram publicadas pela primeira vez recomendações internacionais para o tratamento da ES, pelo grupo EUSTAR (*EULAR Scleroderma Trial And Research*), um grupo internacional com representantes em todos os continentes[8]. Em 2013, a Sociedade Brasileira de Reumatologia propôs as primeiras recomendações nacionais sobre o tratamento da ES[9], baseadas nos rigorosos critérios da Associação Médica Brasileira (AMB). O esquema terapêutico a seguir é baseado nestas duas publicações.

Antifibróticos

Pele

Com relação ao espessamento cutâneo progressivo, o metotrexato (MTX), na dose de 15 a 25 mg/semana, é a primeira opção terapêutica, apresentando melhores resultados nos pacientes com ES difusa inicial. Nos casos não responsivos ao tratamento, principalmente naqueles cujo escore de acometimento cutâneo progrida rapidamente apesar do tratamento com MTX, o uso de ciclofosfamida (em pulsos endovenosos mensais), micofenolato de mofetila (1 a 3 g/dia) ou rituximabe (1.000 mg, endovenoso, semestral) pode ser preconizado. A penicilamina, amplamente utilizada no passado, caiu em desuso após estudo norte-americano, avaliando pacientes com ES difusa precoce, não ter demonstrado eficácia.

Pneumopatia intersticial

O tratamento da PI associada à ES tem a ciclofosfamida como primeira opção terapêutica. Pode ser utilizada na forma de pulsos endovenosos mensais, na dose de 15 mg/kg ou 600 mg/m^2, por período de 12 a 24 meses, ou por via oral, na dose de 1 a 2 mg/kg/dia. Doses baixas de prednisona podem ser associadas nos pacientes com PI ativa.

Nos casos não responsivos ao tratamento com ciclofosfamida, o micofenolato de mofetila (na dose de 1 a 3 g/dia) e o rituximabe podem ser utilizados. A azatioprina (na dose de 2 a 3 mg/kg/dia) costuma ser utilizada como tratamento imunossupressor de manutenção nos pacientes responsivos à ciclofosfamida.

Drogas vasoativas

Fenômeno de Raynaud

O fenômeno de Raynaud está presente em mais de 95% dos pacientes e o tratamento consiste na adequação de hábitos de vida (parar de fumar e evitar exposição ao frio) e no uso de drogas vasoativas (destacando-se os bloqueadores dos canais do cálcio). A nifedipina, na dose de 20 a 60 mg/dia, diminui o número e a gravidade das crises de vasoespasmo visceral e de extremidades; no entanto, apresenta frequentes efeitos colaterais, como hipotensão e piora do refluxo gastroesofágico (por conta do relaxamento do esfíncter esofágico inferior). O uso de diltiazem (60 a 240 mg/dia) ou pentoxifilina (800 mg/dia) representa alternativa naqueles pacientes que não possam utilizar a nifedipina.

Úlceras digitais

Em pacientes com úlceras digitais recorrentes, o tratamento ideal seria o emprego de análogos da prostaciclina, como o iloprost, não comercializados no Brasil. Duas opções disponíveis no Brasil são os antagonistas da endotelina, como o bosentan, e os inibidores da 5-fosfodiesterase, como o sildenafil. Ambos contribuem para reduzir o número e a intensidade das úlceras isquêmicas nos pacientes esclerodérmicos. Simpatectomia digital costuma recorrer em mais de 25% dos casos após 2 anos e, atualmente, sua indicação é rara.

Hipertensão arterial pulmonar

A HAP, comprovada por cateterismo cardíaco, se beneficia do uso dos análogos da prostaciclina (como o epoprostenol e o iloprost), dos antagonistas dos receptores da endotelina (como o bosentan) ou dos inibidores da 5-fosfodiesterase (como o sildenafil). Este algoritmo de tratamento é semelhante ao algoritmo da hipertensão pulmonar idiopática.

No Brasil, o tratamento comumente se inicia como monoterapia, geralmente com um antagonista dos receptores da endotelina, como o bosentan, na dose de 62,5 mg 2 vezes/dia por 4 semanas, seguido de 125 mg 2 vezes/dia. Outra opção é o uso de um inibidor da 5-fosfodiesterase, como o sildenafil, na dose de 20 mg, 3 vezes/dia. Terapia combinada pode ser realizada se os objetivos do tratamento não forem alcançados com cada droga isoladamente. Quando presente, medidas de suporte para insuficiência cardíaca direita, como uso de diuréticos e oxigenoterapia, devem ser associadas. Anticoagulação oral é uma possibilidade em casos graves.

Crise renal esclerodérmica

Na crise renal esclerodérmica, considerada uma emergência reumatológica, é indispensável o uso precoce de IECA, objetivando controle rápido dos níveis de pressão arterial e função renal. As drogas usadas são o captopril, na dose de até 300 mg/dia, ou o enalapril, em doses habituais (10 a 20 mg/dia). Em casos de insuficiência renal instalada, a diálise deve ser realizada até a recuperação da função renal.

Tubo digestivo

Como o refluxo gastroesofágico é a manifestação visceral mais frequente da ES, o tratamento antirrefluxo é indispensável para evitar a ocorrência de uma esofagite crônica, que pode se transformar num esôfago de Barrett que, por sua vez, pode evoluir para estenose esofágica (necessitando de dilatações endoscópicas) ou adenocarcinoma de esôfago. O tratamento antirrefluxo inclui o uso de inibidores da bomba de prótons, na dose equivalente a 20 a 80 mg/dia de omeprazol. A cirurgia antirrefluxo somente é indicada nos raros casos em que todas as medidas terapêuticas e comportamentais não foram eficazes.

Drogas pró-cinéticas, como a domperidona e a metoclopramida, devem ser usadas principalmente em pacientes com distúrbios de motilidade esofágica sintomáticos (como disfagia, doença do refluxo e empachamento pós-prandial), mas também em pacientes assintomáticos com dismotilidade esofágica constatada.

Nos casos de acometimento intestinal na ES que apresentam supercrescimento bacteriano com síndrome de má absorção, antibióticos em esquema de rotação (geralmente metronidazol, amoxicilina-clavulanato, ciprofloxacina, sulfametoxazol-trimetoprim, tetraciclina) podem ser prescritos para erradicar a proliferação bacteriana. Em geral, cada antibiótico é utilizado pelo período de 4 semanas, alternadamente a períodos de 4 semanas sem antibióticos;

os antibióticos mais prescritos são o metronidazol (na dose de 250 mg, 2 vezes/dia) e a ciprofloxacina (na dose de 250 mg, 2 vezes/dia). A octreotida em baixas doses é indicada nos casos refratários. Refeições fracionadas, suplementos de proteína de alto valor biológico e vitaminas devem ser orientados, e, naqueles casos graves de desnutrição, pode-se utilizar a nutrição parenteral prolongada.

Coração

Não existe um esquema terapêutico específico para a miocardite esclerodérmica. O uso de imunossupressores, como a ciclofosfamida e o micofenolato de mofetila, são utilizados, porém sem estudos específicos comprovando a sua eficácia.

Arritmias hemodinamicamente significativas devem ser tratadas. Defeitos de condução podem exigir marca-passo. Pericardite sintomática deve ser tratada com corticosteroides; casos raros de tamponamento precisam ser drenados. Em casos de insuficiência cardíaca, tratamento específico deve ser iniciado.

Artrite

Artrite periférica pode ser tratada com doses baixas de prednisona ou equivalente, 5 a 10 mg/dia, ou utilizar o metotrexato ou a leflunomida.

Calcinose

O tratamento da calcinose é pouco eficaz, e nenhuma droga até hoje comprovou benefício. Podem ser utilizados a colchicina, a varfarina, o diltiazem e os bisfosfonatos.

Outros tratamentos

O transplante de medula óssea é uma opção importante nos casos com ES difusa precoce de mau prognóstico, notadamente com acometimento cutâneo e pulmonar intersticial, porém seu benefício ainda não foi completamente estabelecido.

Prognóstico

Nas duas últimas décadas, com o advento de novas medicações, a sobrevida da ES tem melhorado bastante. Estudo analisando o seguimento de 947 pacientes brasileiros, atendidos na Universidade de São Paulo e na Universidade Estadual de Campinas, revelou sobrevida média de 90% em 5 anos e 84% em 10 anos. O sexo masculino, a etnia negra, o acometimento cutâneo difuso e o acometimento visceral (em especial pneumopatia intersticial, hipertensão pulmonar, miocardiosclerose, pericardite aguda sintomática e crise renal esclerodérmica) são considerados fatores de mau prognóstico.

Desta forma, o estabelecimento do diagnóstico precoce da ES e comprometimentos viscerais é imprescindível para tentar melhorar o prognóstico destes pacientes.

Referências bibliográficas

1. Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Yoshinari NH, Marques-Neto JF, Sampaio-Barros PD. Systemic sclerosis sine scleroderma: distinct features in a large Brazilian cohort. Rheumatology (Oxford). 2013;52(8):1520-24.
2. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2013;65(12):2737-47.
3. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr. *et al.* Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol. 1988;15(2):202-5.
4. Sampaio-Barros PD, Marangoni RG, Rocha LF, Bortoluzzo AB, Del Rio AP, Assad APL *et al.* Influence of gender, ethnicity and age at onset in the clinical presentation of systemic sclerosis in a large Brazilian cohort of 1017 patients. Submetido para publicação, 2015.
5. Varga J, Lafyatis R. Etiology and pathogenesis of systemic sclerosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 6.ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p.1176-89.
6. Martin P, Teodoro WR, Velosa AP, de Morais J, Carrasco S, Christmann RB *et al.* Abnormal collagen V deposition in dermis correlates with skin thickening and disease activity in systemic sclerosis. Autoimmun Rev. 2012;11(11):827-35.
7. Broen JC, Radstake TR, Rossato M. The role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of systemic sclerosis. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(11):671-81.
8. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L *et al.* EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009;68(5):620-8.
9. Sampaio-Barros PD, Zimmermann AF, Muller CS, Borges CTL, Freire EA, Maretti GB et al. Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis. Rev Bras Reumatol. 2013;53(3):258-75.

Bibliografia

1. Lefévre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2013;65(9):2412-23.
2. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. J Rheumatol. 2012;39(10):1971-78.
3. Steen V, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. A clinical and serological comparison of African-American and Caucasian patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2012;64(12):2986-94.

Miopatias Inflamatórias Idiopáticas 15

Fernando Henrique Carlos de Souza
Renata Miossi
Samuel Katsuyuki Shinjo

SUMÁRIO

Introdução

Miopatias inflamatórias idiopáticas são um grupo heterogêneo de doenças autoimunes caracterizadas clinicamente por fraqueza muscular decorrente de inflamação dos músculos estriados. Subdividem-se em dermatomiosite (DM), polimiosite (PM), miosite por corpos de inclusão (MCI), miopatia necrotizante autoimune, entre outras, dependendo dos dados demográficos, clínicos, laboratoriais, histológicos e evolutivos[1,2].

Estima-se que a incidência anual varie de 0,5 a 8,4 casos por milhão de habitantes. No caso da DM, a idade dos doentes no início da doença segue uma distribuição bimodal, com pico observado dos 10 aos 15 anos e outro de 40 a 55 anos de idade. No caso de PM, o pico ocorre dos 40 a 55 anos, e na MCI, geralmente, com mais de 50 anos[1-4]. O sexo feminino é mais afetado (2 mulheres:1 homem), ao contrário do que se observa em MCI (2 homens:1 mulher).[1-4] No Brasil, verifica-se, tanto na PM como na DM, média de idade de cerca de 40 anos e predomínio em mulheres[5,6].

Os critérios classificatórios de DM e PM utilizados atualmente são os critérios de Bohan e Peter de 1975[7,8], conforme demonstrado no Quadro 1. Com a finalidade de aumentar a especificidade destes critérios, tem sido proposta a inclusão da ressonância magnética dos músculos estriados, assim como a identificação de autoanticorpos miosite-específicos (p. ex., anticorpos antissintetases, anti-Mi-2, anti-SRP)[9].

Diagnóstico definitivo:

- Dermatomiosite: achados dermatológicos com pelo menos 3 dos 4 critérios.
- Polimiosite: todos os 4 critérios.

Quadro 1. Critérios classificatórios para dermato e polimiosites

Critérios	Definição
Fraqueza muscular	Proximal e simétrica dos membros (superiores/inferiores)
Aumento sérico de enzimas musculares	Creatinofosfoquinase (CPK), aldolase, desidrogenase lática (DHL), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT)
Evidência na eletromiografia	Tríade característica: a) Aumento da atividade insercional, fibrilações e ondas pontiagudas positivas b) Descargas espontâneas e bizarras de alta frequência c) Unidades motoras polifásicas de baixa amplitude e curta duração
Evidência histológica	Variação no tamanho das fibras musculares, necrose e/ou regeneração das fibras musculares, infiltrado inflamatório, além de atrofia das fibras musculares perifasciculares (no caso de dermatomiosite)
Achados dermatológicos	Heliótropo (lesões violáceas na região peripalpebral) Sinal e pápulas de Gottron (eritema nas superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos; pápulas eritematosas nas articulações interfalângicas proximais e metacarpofalângicas)

Diagnóstico provável:

- Dermatomiosite: achados dermatológicos com 2 dos 4 critérios.
- Polimiosite: 3 de 4 critérios.

Fisiopatogênese

Diversas vias patogênicas têm sido descritas para as miopatias inflamatórias, mas a causa permanece desconhecida. Uma possibilidade seria a ocorrência de um evento infeccioso ou, ainda, lesão microvascular na periferia da fibra muscular, levando à liberação de antígenos musculares. Outra seria a de mimetismo molecular entre determinantes antigênicos de agressores externos e epítopos encontrados em autoantígenos musculares. Estes seriam apresentados às células T por macrófagos presentes no músculo após a infecção ou lesão primária. A ativação e a proliferação dos linfócitos T resultam na produção de citocinas, como IL-2 e INF-gama que, por sua vez, ampliariam a resposta para macrófagos, provocando a secreção de IL-1 e TNF-alfa. Essas citocinas ativam novamente os linfócitos T, que passam a expressar moléculas de complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classes I e II.

De um modo geral, a PM se caracteriza por um infiltrado de linfócitos T CD8+ e macrófagos em fibras musculares, os quais, por sua vez, expressam altos níveis de antígenos MHC classe I e liberam grânulos de perforina, resultando em lise das próprias fibras musculares[10]. Já na DM, sugere-se um papel relevante dos linfócitos B na patogênese da doença, com base na detecção de autoanticorpos, deposição de imunocomplexos em junção dermoepiderme das lesões cutâneas e presença destas células ao redor de fibras musculares inflamadas e áreas perivasculares[11,12].

Quadro clínico

No início da doença, sintomas constitucionais estão presentes em cerca de metade dos pacientes com DM e PM[5,6].

A fraqueza muscular é o sintoma principal, com caráter insidioso (2 a 6 meses), fraqueza simétrica e proximal dos membros (superiores e/ou inferiores). Com a progressão da doença, os pacientes evoluem com dificuldade para realizar as atividades diárias e, na ocasião do diagnóstico, cerca de 20% dos pacientes já se encontram acamados e 50% com quadro de disfagia alta[5,6].

No caso de DM, aproximadamente 20% dos pacientes podem não estar cursando com comprometimento muscular, caracterizando-se uma DM *sine* miosite ou amiopática. Estes pacientes apresentam alterações cutâneas típicas (heliótropo ou sinal/pápula de Gottron), porém sem aumento de nível sérico de enzimas musculares e sem evidência de miopatia inflamatória em eletromiografia e/ou biópsia muscular.

A musculatura da faringe pode ser acometida, causando disfagia superior, manifestada como disfonia, regurgitação nasal ou dificuldade de início de deglutição. Já a disfunção cricofaríngea pode resultar em disfagia alta e é mais comumente vista em pacientes com MCI[13].

Manifestações extraesqueléticas também podem estar presentes, como as articulares, cardíacas, pulmonares e do trato gastrointestinal[5,6,9]. Até metade dos pacientes apresentam afecções articulares, principalmente na forma de poliartrite simétrica de pequenas articulações, transitória, não erosiva e não deformante[5,6]. O acometimento pulmonar afeta até 50% dos pacientes. O espectro de gravidade é amplo, desde um quadro de dispneia, tosse, dor torácica, diminuição da tolerância aos exercícios físicos à insuficiência respiratória. O acometimento pulmonar é mais evidente e frequente em pacientes com anticorpos antissintetases. Imagens radiológicas podem revelar doença pulmonar intersticial, achados em "vidro fosco", consolidações, opacidades lineares e/ou micronódulos pulmonares[5,6].

Na evolução da doença, mais de 50% dos pacientes apresentam algum grau de disfunção cardíaca. Entretanto, a maioria é assintomática, sendo caracterizada principalmente por distúrbio de condução encontrado em eletrocardiograma. Em contrapartida, uma minoria dos pacientes apresenta-se sintomática (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva).

O comprometimento cutâneo é característico em DM, sendo o heliótropo (Figura 1) e as pápulas/sinal de Gottron (Figura 2) as lesões típicas que a definem. O heliótropo é caracterizado pela presença de lesões eritematosas ou violáceas peripalpebrais, podendo ainda cursar com a presença de edema palpebral. As pápulas de Gottron são determinadas por lesões hiperemiadas em regiões extensoras das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas. O sinal de Gottron tem a mesma distribuição das pápulas de Gottron, além de incluir as lesões presentes nas fases extensoras dos cotovelos e joelhos. Além destas, podem ocorrer outras lesões secundárias, como *rash* em face, pescoço e tórax anterior (sinal do "V do decote" – Figura 3), em ombros e dorso (sinal do "xale" – Figura 4), hipertrofia das cutículas e eritemas periungueais (Figura 5), hiperqueratose e fissuras da região radial dos dedos e da palma das mãos, lembrando "mãos de mecânico" (Figura 6).

Outro achado é a calcinose que ocorre em 40% das DM juvenis, não sendo frequente em DM de adultos. Pode ocorrer na região cutânea, subcutânea, fáscia e intramuscular. O fenômeno de Raynaud pode estar presente em 10 a 15% dos pacientes. Úlceras e vasculites cutâneas, além de serem possíveis sinais da gravidade da doença, são áreas de infecções secundárias.

A febre no início da doença, acometimento articular (artrite) e pulmonar (intersticiopatia), fenômeno de Raynaud e "mãos de mecânico" (Figura 6), em DM ou PM, constitui um grupo de pacientes com a chamada síndrome antissintetase. Além destes achados clínicos, estes pacientes apresentam autoanticorpos miosite-específicos denominados antissintetases.

O acometimento renal em DM e PM é raro.

Figura 1. Heliótropo. Manchas eritematosas ou violáceas peripalpebrais, podendo cursar com edema local.

Figura 2. Pápulas de Gottron. Pápulas violáceas nas superfícies extensoras das articulações interfalângicas e metacarpofalângicas.

Figura 3. Mãos de "mecânico". Presença de hiperquerotose associada a áreas de fissuras principalmente na região palmolateral dos dedos.

Figura 4. Sinal de "V do decote".

Figura 5. Sinal do "xale".

Figura 6. Hipertrofia cuticular (discreta) e hiperemia periungueal.

Diferentemente de pacientes com DM e PM, os indivíduos com MCI apresentam algumas características específicas. Acomete 2 homens para 1 mulher, principalmente após os 50 anos de idade. Evoluem com fraqueza muscular insidiosa, tanto proximal quanto distal dos membros, de forma simétrica ou assimétrica, são tipicamente refratários ao tratamento com corticosteroide e/ou imunossupressores. Ao exame físico, os pacientes com MCI apresentam geralmente hipotrofia ou atrofia do antebraço associada à fraqueza dos músculos extensores e/ou flexores dos dedos, além de hipotrofia ou atrofia do quadríceps femoral.

Alguns aspectos de história e exame clínico merecem ser ressaltados, já que permitem o diagnóstico diferencial em relação a outras doenças. A idade do paciente é um dado fundamental, uma vez que doença de início após 50 anos de idade sugere MCI ou ainda um risco aumentado de cânceres, principalmente em pacientes com DM[14].

Medicações podem causar miopatias: estatinas, fibratos, corticosteroides, zidovudina (AZT), colchicina, D-penicilamina, antipsicóticos (clozapina, risperidona, olanzapina, haloperidol), interferon-alfa, álcool etc.

Com a melhora das condições técnicas hospitalares, antibióticos para o controle de infecções e a introdução de corticosteroides/imunossupressores, a sobrevida dos pacientes com DM ou PM melhorou sobremaneira. Até a década de 1950, mais de 70% morriam antes dos 5 anos de evolução. Na década de 1980, as estimativas mostravam uma expectativa de sobrevida superior a 80% em 10 anos, tendência que vem se confirmando em anos recentes.

Na ocasião do diagnóstico de DM e PM, deve-se levar em consideração fatores de mau prognóstico destas doenças, pois definirão a conduta terapêutica inicial (Quadro 2).

Exames complementares

Exames laboratoriais

O hemograma pode demonstrar anemia de doença crônica. No entanto, sobretudo na DM, as anemias devem ser cuidadosamente investigadas, pois podem sinalizar neoplasia oculta.

As provas de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), não são bons indicadores de atividade de doença, exceto quando as doenças musculares inflamatórias idiopáticas estiverem acompanhadas de quadro articular e/ou pulmonar, como acontece em casos de síndrome antissintetase.

Enzimas musculares

A CPK sérica é a enzima muscular mais sensível e específica, útil tanto no diagnóstico quanto na monitoração do tratamento, uma vez que diminui antes da melhora clínica e, na reativação da doença, seu aumento precede a fraqueza muscular na maioria das vezes[15]. Na maioria dos casos, atinge de 5 a 100 vezes o limite superior da normalidade. Entretanto, aumentos superiores ou inferiores colocam o diagnóstico em questão, devendo-se fazer diagnóstico diferencial com outras miopatias, como rabdomiólise, miopatia por hipotireoidismo ou por uso de estatinas. Na MCI, o aumento de CPK é mais discreto, normalmente menor que 10 vezes o limite superior da normalidade[15].

A aldolase é também uma enzima utilizada e um pouco menos específica que a CPK, podendo estar elevada em outras situações, como em doenças hepáticas e de outros órgãos[16]. Os níveis séricos de DHL, ALT e AST são ainda menos específicos, mas podem auxiliar no monitoramento da atividade muscular em alguns pacientes com doenças musculares inflamatórias[15].

Autoanticorpos

Os autoanticorpos podem ser divididos em dois grupos:

Específicos para miosite: autoanticorpos anti-aminoacil-tRNA sintetases [anti-Jo-1 (histidil-), anti-PL-7 (treonil-), anti-PL-12 (alanil-), anti-EJ (glicil-), anti-OJ (isoleucil-), entre outros], anti-SRP (*signal recognition particle*), anti-Mi-2, anti-MDA-5 (*melanoma differenciation associated protein 5*), anti-HMGCoA (anti-3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A), anti-TIF-γ (*transcriptional intermediary factor*), anti-NXP-2.

Associados à miosite: autoanticorpos anti-Ro/SSA, anti-Ku, anti-PM-Scl.

Estes autoanticorpos estão presentes em 50 a 90% dos pacientes com doenças musculares inflamatórias idiopáticas, e a sua possível associação com o quadro clínico está ilustrada no Quadro 3[16-26]. Dentre estes, o mais frequente é o anti-Jo-1, que está em aproximadamente 20% dos pacientes com a síndrome antissintetase.

Eletromiografia

Corrobora na classificação, localização e determinação da gravidade de doenças que acometem o sistema musculoesquelético. É um exame bastante sensível e, na investigação de uma fraqueza muscular, ajuda a diferenciar alterações neuropáticas de miopáticas, além de fornecer

Quadro 2. Fatores de mau prognóstico em dermato e polimiosites
Acometimento pulmonar
Acometimento cardíaco
Idade tardia na ocasião do diagnóstico da dermato ou polimiosites
Intervalo entre início dos sintomas e do tratamento < 3 meses ou > 6 meses
Presença de autoanticorpos antissintetases
Paciente acamado ou em cadeira de rodas ao diagnóstico
Fraqueza proximal e distal dos membros
Associação com neoplasia
Presença de vasculites cutâneas ou viscerais
Disfagia e/ou disfonia graves
Presença de calcinose

Quadro 3. Autoanticorpos encontrados em doenças musculares inflamatórias idiopáticas e possíveis associações com o quadro clínico

Autoanticorpos	Clínica
Anti-Mi-2	DM adulto e juvenil. Associação com quadro cutâneo como sinal de "xale", prognóstico bom
Anti-Jo-1	Síndrome antissintetase
Antil-PL-7	Síndrome antissintetase
Antil-PL-12	Síndrome antissintetase
Antil-OJ	Síndrome antissintetase
Antil-EJ	Síndrome antissintetase
Anti-KS	Síndrome antissintetase
Anti-Zo	Síndrome antissintetase
Anti-PM-Scl	Polimiosite-esclerodermia
Anti-SRP	Miosite grave, miopatia necrotizante, prognóstico ruim
Anti-Ku	Polimiosite-esclerodermia
Anti-Ro/SSA	Associação com anti-Jo-1, associação com intersticiopatia em DM
Anti-MDA-5 (CADM140)	Associação com neoplasias, acometimento articular e pulmonar
Anti-MJ (NXP2)	DM juvenil, calcinose (DM)
Anti-TIF1g (p155/140, p155)	DMA e DMJ (cutâneo), neoplasias (DM)
Anti-HMGCoA	Miopatia necrotizante imune induzida

subsídios para localizar as lesões neuropáticas (sistema nervoso central, medula espinal, células do corno anterior da medula, nervo periférico ou na junção neuromuscular)[27].

A eletromiografia pode mostrar padrão miopático característico nas doenças musculares inflamatórias: potenciais de unidade motora polifásicos de baixa amplitude e de curta duração; fibrilações, mesmo em repouso; descargas de formato bizarro e repetitivas. Este padrão contribui para excluir entidades neuropáticas.

Ressonância magnética de músculos

Auxilia na detecção da inflamação muscular, além da avaliação do grau de hipotrofia ou atrofia muscular, extensão de área de fibrose e substituição gordurosa. Tem importante papel na avaliação de pacientes com DM amiopática ou *sine* miosite[28,29]. A Figura 7 ilustra a ressonância magnética da musculatura das coxas de um paciente com DM. Nota-se a área de edema/inflamação, além de área de fibrose muscular e substituição gordurosa.

Capilaroscopia periungueal

A capilaroscopia periungueal (CPU) é um exame simples, prático e não invasivo para avaliar a microcirculação periférica. É o método de escolha para avaliação do fenômeno de Raynaud e sua diferenciação em primário ou secundário[30]. No contexto das miopatias inflamatórias, na DM, a CPU pode apresentar aspectos bem semelhantes aos encontrados em pacientes com esclerose sistêmica, como micro-hemorragias, capilares gigantes e neoangiogênese. Estudos em DM juvenil demonstram que tal exame pode ser útil no acompanhamento clínico desses pacientes[31-33]. No entanto, em adultos, esses estudos ainda são escassos[34] (Figura 8).

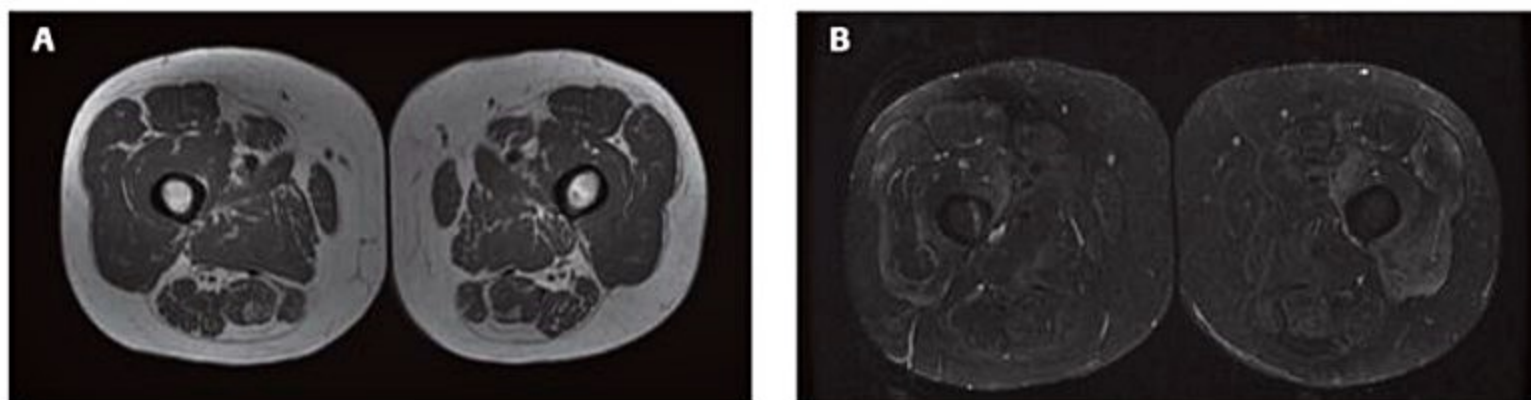



Figura 7. Ressonância magnética do terço médio das coxas em um corte transversal. (A) Imagem em T1. (B) Imagem em STIR, ilustrando intensa área de inflamação/edema.

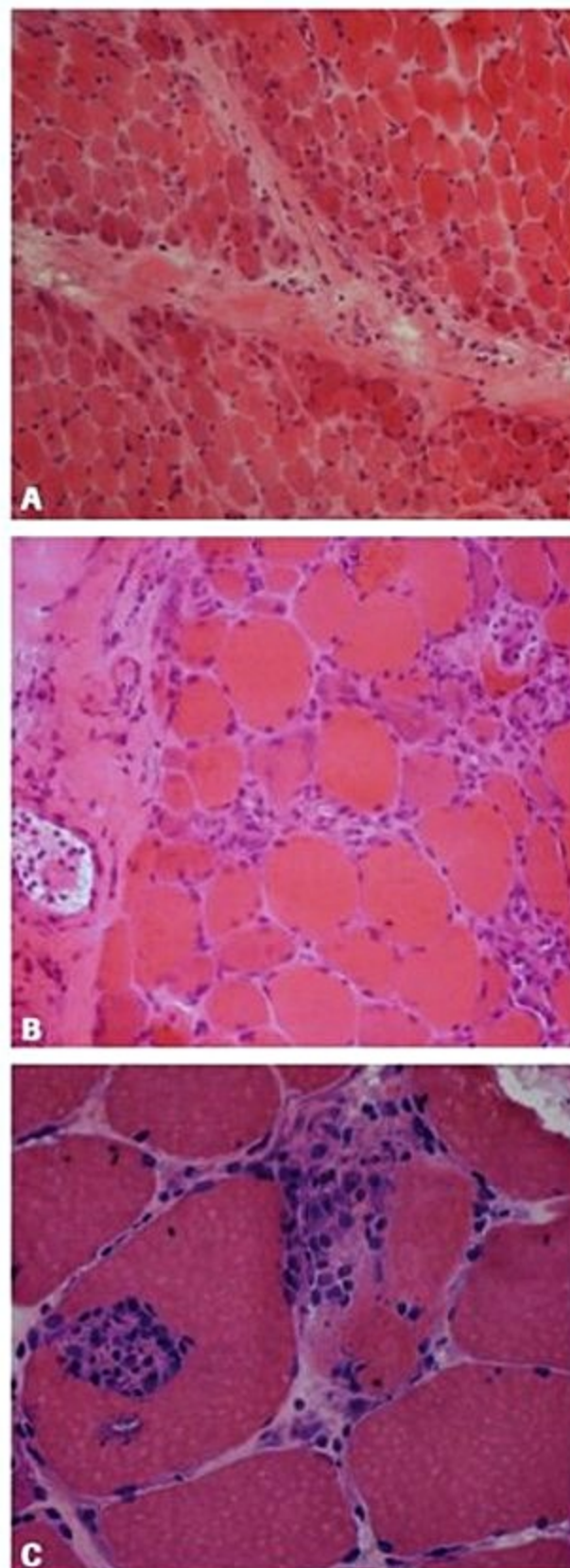
■ **Figura 8.** Capilaroscopia.

Biópsia muscular

É um exame complementar para definir o caráter inflamatório da doença, auxiliando na interpretação dos dados clínicos dos pacientes[35].

A biópsia muscular é fundamental na definição da PM, devendo ser realizada precocemente em todos os pacientes com diagnóstico sugestivo, principalmente por causa de diagnósticos diferenciais (p. ex., distrofias musculares, miosite por corpos de inclusão etc.). Na DM, pode não ser necessária, principalmente quando há presença de lesões cutâneas típicas (heliótropo e/ou sinal de Gottron) associadas à fraqueza muscular proximal dos membros, aumento sérico de enzimas musculares, fraqueza e com eletromiografia evidenciando padrão miopático[32].

Quatro tipos de avaliação podem ser realizados em uma amostra de músculo: histológica, imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e testes específicos para atividades enzimáticas ou presença de outras substâncias. O local ideal da biópsia pode ser definido por meio de eletromiografia ou ressonância magnética dos músculos. Deve-se escolher um músculo acometido de fraqueza, mas evita-se realizar a biópsia dos locais mais gravemente afetados, pois podem estar excessivamente necróticos ou fibróticos para a correta interpretação histopatológica[35].

De um modo geral, é possível observar diferenças histológicas em biópsias musculares de pacientes com DM e PM. No caso de PM, o infiltrado inflamatório (constituído principalmente de células T CD8+ e macrófagos) tende a ser mais focal, com predomínio no endomísio. Na DM, o infiltrado inflamatório (constituído principalmente por células B) predomina na região perimisial e perivascular e existe atrofia das fibras musculares perifasciculares[35]. Na MCI, além de processo inflamatório, são encontradas inclusões circulares avermelhadas (*rimmed vacuoles*). A Figura 9 ilustra os principais achados histológicos em PM, DM e MCI.

■ **Figura 9.** Biópsias musculares. (A) Dermatomiosite: nota-se atrofia das fibras musculares perifasciculares. (B) Polimiosite: infiltrado inflamatório, além de fibras musculares necróticas e em regeneração. (C) Miosite por corpos de inclusão: inclusões citoplasmáticas em fibras musculares.

Outros exames laboratoriais

Devem ser solicitados para diagnóstico diferencial com miopatias infecciosas (sorologia para toxoplasmose, HIV, HTLV-1, hepatite B e hepatite C) e metabólicas (TSH, T4 livre, PTH intacto quando cálcio sérico anormal).

Exames direcionados para acometimento de outros órgãos

Havendo a possibilidade de envolvimento pulmonar e podendo este ser inicialmente assintomático, sugere-se, na abertura do quadro miopático para o diagnóstico precoce, a tomografia de tórax de cortes finos, prova de função pulmonar completa, eletrocardiograma e ecocardiograma, devendo-se repeti-los a critério clínico.

Neoplasias

O risco de desenvolvimento de neoplasias em doenças musculares inflamatórias idiopáticas é maior do que na população em geral, principalmente na DM e nos primeiros anos após o diagnóstico da doença[14]. Os fatores de risco descritos na literatura são: manifestações cutâneas atípicas, VHS persistentemente elevada, refratariedade ao tratamento em pacientes idosos, progressão rápida da fraqueza muscular, presença de autoanticorpos miosite-específicos (anti-MDA-5), necrose cutânea ou eritema periungueal, presença de disfagia, ausência de acometimento pulmonar e idade tardia no momento do diagnóstico da doença[14]. Nosso grupo demonstrou em DM que a idade tardia ao diagnóstico, principalmente no sexo feminino, foi um fator preditor de malignidade[14].

Para o rastreamento de neoplasias em doenças musculares inflamatórias, sugere-se a seguinte rotina:

1. Investigação de acordo com sinais e sintomas de neoplasia.
2. Pacientes sem achados clínicos sugestivos: investigação para neoplasia oculta de acordo com o esperado para a idade.
3. Em todos os pacientes com alto risco de neoplasia associada (tempo de diagnóstico de miopatia inflamatória idiopática menor que 5 anos, idade avançada na ocasião do diagnóstico, sintomas constitucionais, antecedente familiar importante para neoplasias): ultrassonografia transvaginal, mamografia, pesquisa de sangue oculto nas fezes, Ca-125, endoscopia digestiva alta, tomografia computadorizada de tórax e abdome.

Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico das miopatias inflamatórias idiopáticas deve ser realizado após exclusão de outras doenças, sendo, em sua maioria, definido pela história clínica, exame físico e propedêutica armada simples; as principais foram listadas no Quadro 4. Entretanto, em casos de dúvida, a biópsia muscular, com técnicas e colorações especiais, pode ser necessária para o diagnóstico definitivo.

Quadro 4. Principais diagnósticos diferenciais de doenças musculares inflamatórias idiopáticas
Processos infecciosos (p. ex., toxoplasmose)
Endocrinopatias: hiperparatireoidismo, síndrome de Cushing, hipo/hipertireoidismo
Distrofias musculares
Doenças de neurônio motor
Miopatias metabólicas (doenças de depósitos de lipídios ou glicogênio, miopatias mitocondriais)
Miosite por corpos de inclusão
Miastenia grave
Miopatias induzidas por drogas

Abordagem terapêutica

Ainda não está definida a melhor terapia para pacientes com DM e PM, havendo poucos estudos randomizados e controlados. Preconiza-se a corticoterapia como escolha inicial no tratamento da DM e PM. Pacientes com disfagia, risco de broncoaspiração, doença pulmonar, insuficiência respiratória, vasculite cutânea e acamados, que são considerados como graves, devem receber pulsoterapia com metilprednisolona 1 g, 1 vez/dia, por 3 a 5 dias.

Em seguida, utiliza-se a prednisona por via oral, 1 mg/kg/dia. Em nosso serviço, o esquema de desmame de prednisona é realizado caso a caso, considerando-se comorbidades, resposta ao tratamento medicamentoso inicial proposto e gravidade à abertura do quadro miopático.

O uso de imunossupressores está indicado desde o início do tratamento, principalmente nos pacientes com fatores de mau prognóstico, naqueles em que não houver resposta à corticoterapia e em recidivas da doença. Entre as opções, as de maior evidência e utilizadas em nosso serviço são:

1. Azatioprina: na dose de 2 a 3 mg/kg/dia. Monitoram-se as enzimas hepáticas e o hemograma. Associação de azatioprina com metotrexato está indicada na falha ou recidiva quando usada apenas uma das drogas.
2. Metotrexato: inicia-se na dose de 7,5 a 10 mg/semana, podendo-se aumentar até 25 mg/semana. Recomenda-se associar ácido fólico 1 mg/dia ou 5 mg (1 vez/semana); monitorar enzimas hepáticas e hemograma.
3. Ciclosporina: em casos resistentes a metotrexato e azatioprina, a ciclosporina pode substituir ou ser associada (dose máxima de 3 a 5 mg/kg/dia). A pressão arterial sistêmica e o nível sérico de creatinina devem ser cuidadosamente monitorados.
4. Ciclofosfamida: 0,5 a 1 g/m^2 de superfície corpórea; dose mensal endovenosa por aproximadamente 6 meses é reservada para casos de acometimento pulmonar, principalmente intersticiopatia, como acontece nos pacientes que apresentam síndrome antissintetase.
5. Leflunomida: dose de 20 mg/dia, em casos refratários, principalmente quando houver quadro articular associado.

6. Micofenolato de mofetila: dose de 2 a 3 g/dia em doses divididas, principalmente nos casos refratários.

7. Considerando-se o papel importante dos linfócitos B e dos linfócitos na mediação da atividade das doenças musculares inflamatórias idiopáticas, os imunobiológicos têm sido cada vez mais utilizados nos casos de DM e PM não responsivos aos imunossupressores anteriores descritos, destacando-se o rituximabe.

Há, ainda, poucos relatos na literatura sobre o uso de abatacepte e tocilizumabe, em doses e intervalos semelhantes aos utilizados na artrite reumatoide. Os bloqueadores do TNF apresentam resultados conflitantes, sem evidência de boa resposta, sendo responsáveis por piora importante de intersticiopatia incipiente em alguns casos descritos na literatura[36-38].

Outros tratamentos

Para pacientes com infecção secundária e dependendo da refratariedade à terapia inicialmente instituída, advoga-se a administração precoce de imunoglobulina intravenosa humana, na dose de 1 g/kg/dia durante 2 dias, com restrições em pacientes com deficiência seletiva de IgA e insuficiência renal[39]. A calcinose está presente em 10 a 70% dos pacientes com DM na faixa pediátrica. Nos adultos, é relatada ao redor de 20%, podendo preceder o diagnóstico da miopatia ou até surgir anos depois. O tratamento, principalmente na dermatomiosite, continua sendo um desafio, não apresentando, até o momento, nenhuma terapia altamente eficaz. Os procedimentos cirúrgicos têm sido reservados às áreas extensas de calcificação, com incisão e drenagem local, mostrando resultados satisfatórios em seleto grupo de pacientes.

Sugerindo-se que exercício possa ter efeito anti-inflamatório sistêmico e local, advoga-se reabilitação e mobilização monitorada precoce do paciente ao diagnóstico, evitando-se, assim, retrações e atrofias musculares maiores[40].

O tratamento precoce da síndrome metabólica é imperativo para reduzir a morbimortalidade neste grupo de pacientes. Hipertensão prévia ao diagnóstico da miopatia é considerada fator determinante ao seu desenvolvimento[41].

Por fim, é de suma importância a prevenção de osteoporose nestes pacientes, com uso de dieta rica em cálcio ou, se necessário, carbonado de cálcio (1.000 a 1.500 mg/dia), vitamina D (800 a 1.200 UI/dia) e bisfosfonatos, principalmente nos pacientes que utilizam corticosteroides cronicamente.

Referências bibliográficas

1. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. Curr Opin Pharmacol. 2010;10(3):346-52.
2. Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and inplications for diagnosis and therapies. Expert Opin Med Diagn. 2010;4(3):241-50.
3. Phillips BA, Zilko PJ, Mataglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis in Western Australia. Muscle Nerve. 2000;23(6):970-2.
4. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F, van Doorn P, van Engelen B et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. Neurology. 2000;55(9):1385-7.
5. Souza FH, Barros TB, Levy-Neto M, Shinjo SK. Adult dermatomyositis: experience of a Brazilian tertiary care center Rev Bras Reumatol. 2012;52(6):897-902.
6. Souza FH, Levy-Neto M, Shinjo SK. Prevalence of clinical and laboratory manifestations and comorbidities in polymyositis according to gender. Rev Bras Reumatol. 2011;51(5):428-83.
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Pt I. N Engl J Med. 1975;292(7):344-7.
8. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Pt II. N Engl J Med. 1975;292(8):403-7.
9. Targoff IN, Miller FW, Medsger Jr. TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol. 1997;9(6):527-35.
10. Goebelsg N, Michaelis D, Engelhardt M, Huber S, Bender A, Pongratz D et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. J Clin Invest. 1996;97(12):2905-10.
11. Botet JC, Grau JM, Casademont J, Urbano-Marquez A, Rozman C. Characterization of mononuclear exudates in idiopathic inflammatory myopathies. Virchows Arch Pathol Anat Histopathol. 1988;412(4):371-4.
12. Dalakas MC. The future prospects in the classification, diagnosis and therapies of inflammatory myopathies: a view to the future from the "bench-to-bedside". J Neurol. 2004;251(6):651-7.
13. Langdon PC, Mulcahy K, Shepherd KL, Low VH, Mastaglia FL. Pharyngeal dysphagia in inflammatory muscle diseases resulting from impaired suprahyoid musculature. Dysphagia. 2012;27(3):408-1.
14. Souza FH, Shinjo SK. Newly diagnosed dermatomyositis in the elderly as predictor of malignancy. Rev Bras Reumatol. 2012;52(5):713-21.
15. Targoff IN. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am. 2002;28(4):859-90.
16. Medsger TA, Oddis CV. Inflammatory muscle disease. Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds.). Rheumatology. London: Mosby, 1994.
17. Hengstman GJ, van Engelen BG, van Venrooij WJ. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. Curr Opin Rheumatol. 2004;16(6):692-9.
18. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. Joint Bone Spine. 2003;70(3):161-8.
19. Cruellas MGP, Viana VST, Levy-Neto M, Souza FHC, Shinjo SK. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical association in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. Clinics. 2013;68(7):909-14.
20. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK et al. Anti-MDA5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. Arthritis Care Res. 2013;65(8):1307-15.
21. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. Arthritis Res Ther. 2012;14(2):R97.
22. Espada G, Mandonado Cocco JA, Fertig N, Oddis CV. Clinical and seroogic characterization of na Argentine pediatric myositis cohort: identification of a novel autoantibody (anti-MJ) to a 142-kDa protein. J Rheumatol. 2009;36(11):2547-51.
23. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Kodera M et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. Arthritis Rheum. 2012;64(2):513-22.
24. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, Zaba L, Li S, Mammen AL et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1g. Arthritis Rheum. 2013;65(11):2954-62.
25. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutary-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. Arthritis Rheum. 2011;63(3):713-21.
26. Mohasse P, Mammen AL. The spectrum of statin myopathy. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(6):747-52.
27. Mansukhani KA, Doshi BH. Interpretation of electroneuromyographic studies in diseases of neuromuscular junction and myopathies. Neurol India. 2008;56(3):339-47.
28. Tonon C, Gramegna LL, Lodi R. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in the evaluation of neuromuscular disorders and fatigue. Neuromuscul Disord. 2012;22(suppl 3):S187-91.
29. Gazeley DJ, Cronin ME. Diagnosis and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2011;3(6):315-24.
30. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19(3):437-52.
31. Silver RM, Maricq HR. Childhood dermatomyositis: serial microvascular studies. Pediatrics. 1989;83(2):278-83.
32. Smith RL, Sundberg J, Shamiyah E, Dyer A, Pachman LM. Skin involvement in juvenile dermatomyositis is associated with loss of end row nailfold capillary loops. J Rheumatol. 2004;31(8):1644-9.
33. Spencer-Green G, Crowe WE, Levinson JE. Nailfold capillary abnormalities and clinical outcome in childhood dermatomyositis. Arthritis Rheum. 1982;25(8):954-8.

34. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Horie S, Yahata T et al. Association between nailfold capillary findings and disease activity in dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2011;50(6):1091-8.
35. Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M, Huber S, Bender A, Pongratz D et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. J Clin Invest. 1996;97(12):2905-10.
36. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. J Rheumatol. 2007;34(9):1864-8.
37. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. Rheumatology (Oxford). 2011;50(7):1344-6.
38. Musuruana JL, Cavallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. Joint Bone Spine. 2011;78(4):431-2.
39. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med. 1993;329(27):1993-2000.
40. Dastmalchi M, Alexanderson H, Loell I, Stahlberg M, Borg K, Lundberg IE et al. Effect of physical training on the proportion of slow-twitch type I muscle fibers, a novel nonimmune-mediated mechanism for muscle impairment in polymyositis or dermatomyositis. Arthritis Rheum. 2007;57(7):1303-10.
41. de Moraes MT, de Souza FH, de Barros TB, Shinjo SK. An analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. Arthritis Care Res. 2013;65(5):793-9.
42. Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol 2005; 17(6): 701-6.

16 Doença Mista do Tecido Conectivo

Maria Teresa Correia Caleiro
Renata Miossi

SUMÁRIO

Introdução e definições

Doença difusa do tecido conectivo descrita em 1972 por Sharp et al., inflamatória, crônica e com alta morbidade, a doença mista do tecido conectivo (DMTC) caracteriza-se por achados semelhantes aos da esclerose sistêmica (ES), do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e da dermatopolimiosite (DPM), trazendo dificuldades diagnósticas na sua fase inicial. Condição indispensável, porém não suficiente, é a presença do anticorpo anti-U1RNP em altos títulos no soro destes pacientes.

Mais de 40 anos após a descrição, ainda há, na literatura internacional, controvérsias na definição, nomenclatura e classificação; no entanto, é evidente a necessidade de diagnóstico correto, visto que, principalmente durante a evolução da doença, estes pacientes podem desenvolver graves complicações com alta morbimortalidade, necessitando de tratamento específico para aumentar a qualidade de vida e sobrevida[1].

Dados epidemiológicos

É uma doença rara, com baixas incidência e prevalência, menos frequente que LES, ES e DPM[2]. Acomete principalmente pacientes do sexo feminino, numa relação que varia de 2,3 a 23:1[2-6]. A idade de início varia de 4 a 56 anos em diferentes séries, havendo maior prevalência de início da doença na 4ª década de vida.

Estudos epidemiológicos na Finlândia detectaram incidência anual de DMTC de 8/1.000.000 de adultos e de 1/1.000.000 de crianças, sendo mais grave neste último grupo. Na Noruega, observou-se prevalência de 3,8 por 100.000 adultos e incidência de 2,1 por milhão por ano[2].

Etiologia e fisiopatologia

A etiologia da DMTC não é conhecida. Estudos recentes demonstraram associação imunogenética com HLA DR4 e ausência de DR3 (associado ao LES) e de DR5 e seus subtipos, que estão associados à ES[7]. O cromossomo 3 tem sido implicado com a autoimunidade do anticorpo anti-RNP em mais de um *loci*[7].

Sendo rara, pouco se sabe sobre a fisiopatologia. Observou-se que o comprometimento vascular é disseminado, com proliferação da íntima e hipertrofia da média[8] em artérias e arteríolas em todos os tecidos examinados *post-mortem*. Ao mesmo tempo, há achados de processo inflamatório crônico em associação à lesão vascular ou isoladamente, assim como vasculite com ou sem necrose fibrinoide.

Estudo muscular em nosso meio[9] mostrou infiltrado inflamatório tanto no endomísio como no perimísio e na região perifascicular, com fibras atróficas endo e perimi-

siais. À imuno-histoquímica, concluiu-se que, na miosite da DMTC, há um mecanismo de lesão de fibras musculares por células T citotóxicas acompanhadas de um intenso processo inflamatório vascular que inicia e, provavelmente, perpetua a lesão muscular na DMTC.

No trato digestivo alto, não se observa inflamação, somente fibrose da parede do esôfago. Estudo recente com imuno-histoquímica sugere que a lesão muscular do esôfago destes pacientes pode ser mediada por autoanticorpos[10]. O mesmo não acontece no trato digestivo baixo, pois há relato de espessamento da íntima dos vasos, com obliteração da luz em artérias de pequeno calibre e necrose fibrinoide de arteríolas.

Em nosso meio, foi pesquisada a possível relação de doença esofágica concomitante à lesão pulmonar e foi encontrada relação entre aperistalse diagnosticada à manometria esofágica e doença intersticial pulmonar[11].

Em estudo com lavado broncoalveolar de pacientes com DMTC e doença intersticial pulmonar, observou-se que há aumento de linfócitos CD4+ e redução de positividade de CD71, encontrado preferencialmente em macrófagos, quando comparado a pacientes com ES e/ou polimiosite (PM)[12]. Biópsias pulmonares mostraram deposição de C3 e imunoglobulina IgM nas células epiteliais alveolares, sugerindo lesão intersticial pulmonar mediada por complexos imunes[13].

Modelo animal desenvolvido em camundongos imunizados com um peptídio RNP mostrou desenvolvimento de doença intersticial pulmonar semelhante à da DMTC, sugerindo papel direto do antígeno no desenvolvimento da desta[14].

De forma similar, há relato de complexos imunes de RNP no fluido pericárdico em paciente que não os tinha no soro, sugerindo formação local.

Em relação à hipertensão arterial pulmonar na DMTC, acredita-se que um fator desencadeador pode ser *up regulation* das moléculas de adesão intercelulares-1, moléculas de adesão leucocitárias endoteliais-1 e moléculas do MHC classe II pelo anticorpo anti-U1RNP nas células endoteliais da artéria pulmonar, levando a processo inflamatório endotelial[12].

Quadro clínico

O início da doença é habitualmente insidioso. Os comprometimentos mais frequentes no início da doença são poliartrite, fenômeno de Raynaud, edema difuso de dedos e/ou mãos[3] e fraqueza muscular[15-17]. Manifestações gerais como febre, perda de peso e adinamia não são raras. Diferentes estudos evidenciaram achados semelhantes de prevalência de manifestações clínicas durante a evolução da doença, encontrando-se de forma cumulativa ao longo dos anos: fenômeno de Raynaud em até 99% de enfermos; fraqueza muscular em até 75% dos pacientes, assim como febre e disfagia baixa; linfadenopatia e hipergamaglobulinemia policlonal em até 68%; outras manifestações em mais de 63%: quadro articular, edema de dedos e/ou mãos, alterações motoras de esôfago à propedêutica armada e diminuição da capacidade de difusão de monóxido de carbono (CO) ao teste pulmonar funcional[1,15-17].

A seguir, de forma detalhada, será destacado cada aspecto clínico.

Cutâneo e subcutâneo

1. Edema de dedos ou mãos (Figura 1): fases iniciais, podendo melhorar ou não durante a evolução da doença, não necessariamente acompanhado de fenômeno de Raynaud. Não é característico de DMTC, podendo estar presente no início da ES, na fasciite eosinofílica e nas síndromes de superposição relacionadas com anticorpos citoplasmáticos tRNA-sintetases.

Figura 1. Edema difuso de dedos e mãos.

A

B

Figura 2. Espessamento de pele em face; notar o apagamento das linhas de expressão.

2. Espessamento: esclerodactilia aparece em 75 a 86% dos pacientes, de forma indistinguível da alteração característica da ES; localização em antebraço é bem menos frequente (25%), assim como face (7%), com apagamento das pregas habituais e linhas de expressão (Figura 2), sendo raro o comprometimento difuso incluindo tórax e abdome. Este tipo de lesão cutânea pode levar a deformidades articulares em flexão por perda da elasticidade (Figura 3).

3. Lesões eritematosas: livedo reticular está presente com menos frequência, assim como telangiectasias (30%) (Figura 4A); *rash* malar, no entanto, pode aparecer em até 20% dos pacientes (Figuras 4B e C), incluindo a forma clássica da manifestação do LES, asa de borboleta. Fotossensibilidade também faz parte deste quadro eritematoso em áreas expostas. Menos frequentes são as lesões de dermatomiosite [heliótropo (Figura 4C) e sinal de Gottron].

4. Outras: úlceras digitais (Figura 5) apresentam-se menos frequentemente que na ES, porém com as mesmas características ou associadas à vasculite, levando, por vezes, à amputação; já as úlceras de membros inferiores (Figura 6) assemelham-se às do LES com vasculite local, surgindo espontaneamente ou após pequenos traumas. Queda de cabelos pode aparecer em até 80% dos pacientes conforme a casuística, sendo tão prevalente quanto hipo ou hiperpigmentação (Figura 7). Menos frequentes são calcinose, eritema nodoso, lúpus discoide, lúpus subagudo, eritema multiforme e eritema pérnio. Também podem ser encontrados vasculite livedoide e vasculite leucocitoclástica pustular[18], com ou sem necrose adjacente. Nódulos de subcutâneo com características histopatológicas de nódulo reumatoide podem estar presentes em regiões peritendinosas, dorso das mãos ou antebraço. Há descrições dos mais variados tipos de lesão cutânea e subcutâneo, incluindo dois casos de mucinose em nosso meio[19].

■ **Figura 3.** Deformidade em flexão por espessamento de pele.

A

B

■ **Figura 5.** Úlceras digitais.

A

B

C

■ **Figura 4.** Lesões eritematosas em face: (A) teleangiectasias; (B) *rash* malar; (C) *rash* malar e heliótropo.

Figura 6. Úlceras de membros inferiores.

Figura 7. Lesões hipo e hiperpigmentadas.

Musculoesquelético

1. Articular: artrite acomete a maioria dos pacientes, completando 100% quando artralgia é acrescentada. Neste grupo, fator reumatoide está em 50 a 70% dos casos[20]. Aproximadamente 25 a 30% dos pacientes apresenta artrite erosiva, porém são poucas as lesões ósseas, pequenas e assimétricas[18]. A apresentação clínica é de caráter simétrico e de distribuição muito semelhante à da doença reumatoide (DRe), sendo frequentemente necessário o diagnóstico diferencial com esta enfermidade quando a artrite faz parte do quadro de apresentação. Pode evoluir sem deformidades, com artropatia de Jaccoud e/ou com deformidades importantes DRe-símile (35%)[18]. Evoluem com redução da amplitude articular 47% dos pacientes[18].

2. Muscular: 51 a 67% dos pacientes desenvolvem miosite, embora o processo inflamatório muscular seja leve e pouco sintomático na maioria[15,20]. Habitualmente, surge nos primeiros 3 anos de doença e clinicamente apresenta-se como outras miopatias inflamatórias, com quadro predominantemente de cinturas e elevação de enzimas musculares. Etiologia neurológica deve ser sempre pesquisada. Raramente observam-se pacientes com miopatia grave ou refratária[21] levando o paciente ao leito por incapacidade.

Cardiovascular

1. Cardíaco: os três folhetos podem ser comprometidos na DMTC, sendo a pericardite é o achado mais frequente[22], embora acredite-se que seja subdiagnosticada[18]. Estudos variados, incluindo necrópsias, referem 16 a 43% de doença pericárdica. Habitualmente, o quadro é leve, mas há relatos de tamponamento[23]. A miocardite é rara (aproximadamente 14%) e grave; parece acompanhar outros sinais e sintomas de atividade clínica, como febre, artrite/artralgia e miosite. Estudo recente sugere doença miocárdica insidiosa e silenciosa[24]. As lesões valvares estão presentes em 12 a 32% dos pacientes. Manifestações subclínicas incluem anormalidades de condução, derrame pericárdico e prolapso da válvula mitral e ocorrem entre 6 e 38% conforme a série[22]. Ao estudo anatomopatológico, as alterações coronarianas são achados raros em DMTC, mas há relato de infarto agudo do miocárdio em

paciente jovem, cujas enzimas miocárdicas só começaram a melhorar após introdução de corticoterapia.

2. Hipertensão arterial pulmonar (HAP): classicamente a maior causa de óbito[25], raramente está relacionada à fibrose pulmonar, sendo alteração primária da vasculatura pré-capilar[26]. Acomete de 17 a 75% dos pacientes[15,17,24,25,27], com grande morbimortalidade[4]. Os pacientes queixam-se de dispneia[28] ou desconforto torácico aos esforços e/ou fadiga. À ausculta cardíaca, pode-se observar hiperfonese de segunda bulha em foco pulmonar, assim como sopro de regurgitação tricúspide na borda esternal esquerda; a ausculta respiratória é normal. A oximetria basal pode estar normal nos quadros iniciais, mas frequentemente apresenta redução à caminhada de 6 minutos. Estudo realizado em nosso meio mostrou que o anticorpo anti-beta-2-GPI da classe IgG esteve relacionado à presença de HAP em série de 39 pacientes com DMTC[29].

3. Fenômeno de Raynaud (Figura 8): este sintoma pode preceder em muitos anos as outras manifestações da doença. Os pulsos periféricos são normais ao exame físico.

4. Microangiopatia: pode ser observada microangiopatia padrão SD em 65 a 71% destes pacientes[30] à avaliação por capilaroscopia periungueal. As alterações da microvasculatura são semelhantes às do padrão lento da ES, com capilares gigantes e micro-hemorragias[31]. Outro achado frequente são capilares em forma de arbusto e áreas avasculares[31].

5. Aterosclerose: estudo recente[3] observou aterosclerose acelerada e maior prevalência de aterosclerose prematura em DMTC.

Neuropsiquiátrico

Manifestações neuropsiquiátricas na DMTC são raras e a prevalência varia conforme a casuística estudada[32], não se encontrando estudos de prevalência de cada comprometimento em particular.

1. Sistema nervoso central (SNC) e nervo craniano: dentre as manifestações mais relatadas, as mais prevalentes são a neuropatia do trigêmeo e a meningite asséptica. Existem relatos isolados de mielite transversa, convulsões, coreoatetose, ataxia, rebaixamento do nível de consciência, cefaleia febril e distúrbios de memória.

2. Sistema nervoso periférico (SNP): igualmente pouco frequentes, as manifestações de SNP já descritas incluem neuropatia periférica sensitiva e polirradiculoneuropatia aguda.

3. Psiquiátrico: encontram-se relatos de psicose, delírio paranoide, síndrome do pânico, alucinações táteis e visuais.

Figura 8. Fenômeno de Raynaud.

Pulmonar

A doença pulmonar é comum (25 a 85%) e frequentemente grave[4,11,16,17,32], sendo sintomática somente em 27 a 30% dos pacientes[34] e levando a importante morbidade. A dispneia pode ser justificada tanto por doença parenquimatosa como por HAP. Investigação armada simples e acessível, com radiografia de tórax e testes funcionais, permite o diagnóstico em mais de 65% dos enfermos[16].

1. Pleura: a pleurite está presente na DMTC em 2 a 20% dos pacientes, seca ou com derrame, este aparecendo em 6 a 50% dos casos[26,27,35].

2. Parênquima[16,17,33,34]: com prevalência de até 78%[11], as doenças parenquimatosas são frequentemente pouco sintomáticas, devendo ser valorizada toda e qualquer queixa respiratória do paciente, especialmente tosse seca e dispneia aos esforços. A ausculta pulmonar pode ser normal ou com estertores finos em bases pulmonares. A oximetria pode estar normal em repouso mesmo em casos moderados. As alterações são habitualmente restritivas à prova de função pulmonar, e os achados tomográficos mostram principalmente padrão reticular, consistente com fibrose e achados compatíveis com pneumonite intersticial não específica[34].

3. Outros: encontram-se também relatos de cistos pulmonares múltiplos, vasculite pulmonar fulminante com hemorragia alveolar, disfunção diafragmática, pneumonia e pneumonite aspirativas, tromboembolismo pulmonar e doença pulmonar obstrutiva[26].

Ocular, oral e auditivo

O comprometimento ocular mais prevalente na doença é o olho seco (xeroftalmia) isoladamente ou associado à xerostomia. Aproximadamente metade dos pacientes apresenta algum sintoma de ceratoconjuntivite seca, sendo que síndrome *sicca* foi confirmada por exames complementares em todos eles (48%) em estudo de Alarcón-Segovia[36]. Trabalhos mais recentes demonstraram prevalências de 42 a 94% de acometimento ocular[18].

Estudo em nosso meio demonstrou que 83% dos pacientes apresentavam algum grau de olho seco, sendo que quase a metade tinha olho seco em grau moderado a grave[37]. O diagnóstico de síndrome de Sjögren secundária foi feito em 31,8% dos pacientes neste mesmo estudo.

Avaliação de xerostomia foi feita por exames variados e que incluíam avaliação anatomopatológica em dois estudos. Demonstrou-se processo inflamatório crônico em pequenas glândulas da mucosa oral em 90 a 94% dos doentes, mesmo naqueles com aspecto normal macroscopicamente[18]. Secreção de saliva estava reduzida em 70% dos pacientes e houve correlação negativa entre este achado e o escore de comprometimento glandular ao exame anatomopatológico[18].

Estudo angiográfico retiniano mostrou, em 30% dos pacientes com DMTC, espessamento das alças capilares e extravasamento de contraste, consistente com vasculite retiniana e sem correspondência com a fundoscopia[38].

Recentemente, houve achados de perda auditiva neurossensorial em até 50% de pacientes com DMTC, com associação com anticorpos antifosfolípides[39].

A relação dos autoanticorpos anti-Ro (anti-SSA) e anti-La (anti-SSB) e com achados de síndrome *sicca* não foi consistentemente estudada. O anticorpo anti-Ro está mais presente que o anticorpo anti-La em todos os estudos, 30 a 33% e 4%, respectivamente[18]. Foi encontrada relação positiva entre sialoadenite focal e os autoanticorpos citados, assim como com fator reumatoide e anticorpo antinúcleo[18].

Renal

Desde a descrição inicial da síndrome, lesão renal não é um comprometimento importante, sendo que a nefropatia mais prevalente, ainda que rara, é a nefrite membranosa com proteinúria leve e que não acompanha hipocomplementemia. No entanto, há 3 estudos publicados que mostram prevalência considerável e mais relacionada ao quadro de síndrome nefrótica[40-42].

Trato digestivo

O comprometimento do trato gastrointestinal (TGI) está representado em relatos e séries de casos. Marshall et al.[43] encontraram sintomas gastrointestinais em 74% de pacientes com DMTC em acompanhamento médio de 6,3 anos. Os pacientes apresentavam uma ou mais queixas simultâneas entre pirose, disfagia, regurgitação, dispepsia, vômitos, diarreia e obstipação.

A alteração mais prevalente do TGI é esofágica, atingindo de 53 a 90% dos pacientes dependendo do método de investigação. Segundo estudo em nosso meio[6], as queixas mais comuns são pirose e disfagia, sendo que a pirose é mais frequente em pacientes com diagnóstico recente, enquanto a disfagia pode ser relatada em qualquer tempo. Alguma queixa esofágica está presente em 54 a 74% dos enfermos, sendo que a investigação ativa com questionário detalhado para a manifestação pode levar a mais de 100% de respostas positivas para disfagia, caracteristicamente distal e para sólidos, especialmente em pacientes com tempo de doença mais longo. A disfunção esofágica caracteriza-se por redução da pressão do esfíncter inferior do esôfago e redução ou ausência do peristaltismo. Este pode ser em qualquer região do órgão, desde terço proximal até distal ou todo o corpo esofágico.

A morbidade da doença esofágica está relacionada ao refluxo gastroesofágico e suas complicações extraesofágicas. Em nosso meio, 36 pacientes realizaram exames esofágicos e pulmonares (manometria esofágica, pH-metria de 24 horas com sonda de 2 canais, TCAR de tórax e provas funcionais pulmonares) e foi observada relação positiva entre aperistalse do corpo esofágico e doença intersticial pulmonar evidenciada à tomografia[44].

Encontram-se diversos relatos de comprometimento do TGI, incluindo, entre outros, diarreia secretora, sín-

drome de má absorção, perfuração espontânea do cólon e delgado por vasculite com necrose fibrinoide, pseudodivertículos em cólon, dilatação do delgado, *pneumatosis intestinalis* e hemorragia maciça fatal do jejuno ao reto. Nos órgãos sólidos, há descrições de esteatose hepática, hepatite autoimune, hepatite crônica ativa grave com cirrose e pancreatite aguda.

Hematológico

1. As citopenias estão presentes na DMTC em virtude da doença propriamente dita ou do tratamento. As três séries podem estar comprometidas. Pancitopenia por uso de medicação citotóxica é mais comum que por atividade de doença. Foram observadas e relatadas anemia de doença crônica, anemia hemolítica, leucopenia e plaquetopenia[18]. Em 10% dos casos de plaquetopenia, há refratariedade ao tratamento habitual.

2. Síndrome antifosfolípide clássica foi raramente relatada na literatura. Os anticorpos anticardiolipina estão presentes na DMTC em menor frequência (10,2%)[29] que no LES, parecem estar relacionados à plaquetopenia e raramente acompanham manifestações trombóticas ou hemorrágicas ou abortos de repetição[18]. Foram descritos como independentes da beta-2 glicoproteína-I[45].

Endócrino

As doenças tireoidianas estão mais presentes em pacientes com DMTC quando comparados a outras doenças difusas do tecido conectivo (DDTC)[46], demonstrado em um estudo com 1.517 pacientes com DDTC com o seguinte resultado: 21% dos pacientes com DMTC foram diagnosticados com tireoidite de Hashimoto, sendo que a segunda DDTC com maior prevalência desta doença tireoidiana foi a síndrome de Sjögren, com índice de 7%. A doença de Graves esteve presente em 2,6% dos pacientes e é 556 vezes mais prevalente na DMTC que na população geral.

As alterações endócrinas mais importantes relacionam-se ao tratamento. O uso de corticosteroides, mesmo em doses leves a moderadas, como na maioria dos casos, frequentemente levam à síndrome de Cushing iatrogênica e suas complicações, como diabete melito, hipertensão arterial sistêmica, glaucoma, catarata, necrose asséptica óssea e osteoporose. Esta última, no entanto, parece não estar relacionada somente ao uso dos glicocorticoides, mas também ao maior tempo de doença[47].

Diagnóstico e exames complementares

Em 1987, três propostas de critérios de classificação foram apresentadas em reunião conjunta de especialistas. A avaliação desses critérios revelou que são comparáveis[48] ou que existe maior sensibilidade no critério de Kasukawa em relação aos de Alarcón-Segovia e de Sharp[49]. No nosso serviço, são adotados os critérios de classificação de Kasukawa (Quadro 1), excluindo pacientes com anticorpo anti-DNA e anti-Sm.

À anamnese e ao exame, deve-se atentar minuciosamente para sinais e sintomas dos variados diagnósticos diferenciais que sempre incluem doenças infecciosas, síndrome paraneoplásica e outras doenças sistêmicas, ressaltando-se as doenças da tireoide.

A partir da associação de achados cuidadosos de história e exame físico, será feita a seleção de exames necessários para confirmar o diagnóstico e, ao mesmo tempo, afastar os diferenciais. A seguir, serão descritos os exames iniciais e/ou indispensáveis ao diagnóstico dos diversos comprometimentos.

Exames gerais e de processo inflamatório, inespecíficos, devem ser realizados. Chama a atenção, na eletroforese de proteínas, a elevação da gamaglobulina, elevada em processos inflamatórios em geral, mas também é bastante elevada na DMTC sem tratamento ou em fases de atividade de doença.

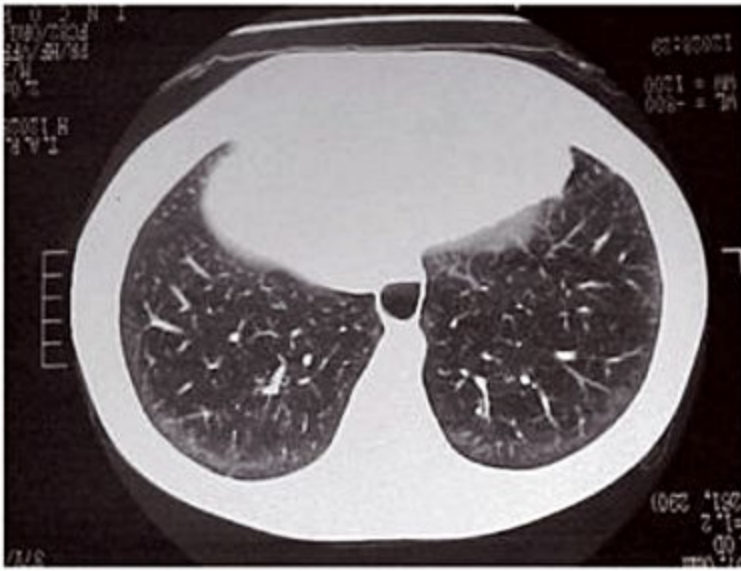
Exame de importância em todos os pacientes com fenômeno de Raynaud é a capilaroscopia periungueal. Microangiopatia padrão-SD é encontrada em até 71% dos pacientes. Em nosso meio, foi observado que áreas avasculares em grau moderado a grave têm relação positiva com doença intersticial pulmonar[30] (Figura 9).

Como já citado, citopenias podem aparecer no hemograma. As provas de atividade inflamatória, inespecíficas, estarão alteradas, sendo que a gamaglobulina frequentemente está muito elevada em pacientes com doença ativa. Enzimas musculares devem ser dosadas (CPK, aldolase, DHL e TGO); para diagnóstico diferen-

Quadro 1. Critérios de classificação propostos por Kasukawa et al.[46].

1. Sintomas comuns:
   - 1.1. Fenômeno de Raynaud
   - 1.2. Edema de dedos ou mãos
2. Anticorpos anti-RNP presentes em títulos superiores a 1:1.000
3. Achados clínicos:
   - 3.1. Achados LES-símile:
     - poliartrite
     - linfadenopatia
     - eritema facial
     - pericardite ou pleurite
     - leucopenia (< 4.000/mm³) ou trombocitopenia (< 100.000/mm³)
   - 3.2. Achados ES-símile:
     - esclerodactilia
     - fibrose pulmonar, restrição pulmonar ou redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DCO < 70%)
     - hipomotilidade ou dilatação do esôfago
   - 3.3. Achados PM-símile:
     - fraqueza muscular
     - aumento das enzimas musculares no soro (CPK)
     - padrão miopático à eletroneuromiografia

Diagnóstico: DMTC será diagnosticada quando todas as seguintes condições forem preenchidas:

1. Pelo menos um dos sintomas comuns estiver presente.
2. Presença de anti-RNP.
3. Um ou mais achados em duas ou três das categorias de doença de 3.1, 3.2 e 3.3.

■ **Figura 9.** Doença intersticial pulmonar.

cial com miopatia de origem neurológica, a eletroneuromiografia complementa a investigação. Biópsia muscular pode sugerir o diagnóstico em razão dos achados simultâneos de infiltrado inflamatório endomisial, perimisial e perifascicular e de fibras atróficas endo e perimisiais. Apesar de o comprometimento renal ser raro, urina tipo I deve ser solicitada.

Dentre os autoanticorpos, espera-se positividade de FAN (fator antinúcleo ou anticorpo antinuclear) com padrão pontilhado e de anti-ENA (anticorpos antiantígenos do núcleo), em função de anticorpos anti-U1RNP em altos títulos (acima de 1:1.000 por hemaglutinação), sendo este último necessário, mas não suficiente, para diagnóstico. Segundo a maioria dos critérios de classificação citados, a negatividade do anticorpo anti-dsDNA não é necessária. No entanto, pela alta especificidade deste anticorpo para LES quando pesquisado pela imunofluorescência indireta, sua positividade afasta o diagnóstico de DMTC, o mesmo sendo válido para o anticorpo anti-Sm. Outros autoanticorpos podem estar presentes, como anticorpo anti-Ro (anti-SSA), anticorpos antifosfolípides, anticorpos antipeptídios citrulinados cíclicos e fator reumatoide[1,50]. Os anticorpos anticardiolipina, mesmo quando positivos, aparentemente não levam a manifestações trombóticas ou hemorrágicas, mas há relação descrita deste com plaquetopenia. Síndrome antifosfolípide secundária é rara. A dosagem de complemento não tem utilidade nesta doença, visto que seus níveis são habitualmente normais e a queda destes não está ligada a manifestações clínicas.

Havendo suspeita clínica de DMTC, TCAR de tórax deve ser realizada, mesmo em pacientes assintomáticos, em função da alta porcentagem de doença silenciosa. Seguindo este mesmo raciocínio, solicita-se prova de função pulmonar com difusão de monóxido de carbono (CO). Inicialmente, acreditava-se que este exame seria o mais precocemente alterado em doença intersticial pulmonar, mas atualmente a TCAR é o exame padrão-ouro.

Para pesquisa de retardo de esvaziamento esofágico, o exame tradicionalmente utilizado e acessível a praticamente todos os serviços médicos é o esofagograma contrastado com bário; porém, a sensibilidade é baixa, ao redor de 53%. Quando se procede à manometria esofágica, exame invasivo e disponível somente em centros universitários, a sensibilidade sobe para 90%.

A avaliação cardíaca mais importante relaciona-se à HAP, com a estimativa dos valores pressóricos pelo ecocardiograma com Doppler. Caso seja encontrada elevação dos valores, em virtude da gravidade desta complicação e do risco terapêutico, os níveis devem ser confirmados pelo cateterismo de câmaras cardíacas direitas e medida pressórica.

Alterações radiológicas articulares não são específicas. Pode estar presente quadro erosivo leve em até 70% dos pacientes, com praticamente nenhuma destruição osteoarticular. Há descrição de absorção do tofo distal dos dedos, semelhante ao encontrado em ES.

Outras manifestações menos frequentes levam à escolha de exames complementares específicos[51].

O monitoramento de atividade de doença já foi avaliado com o critério SLEDAI, desenhado para LES. Certamente incompleto para DMTC, levou a fazer uma proposta, ainda não padronizada mundialmente[52]. Anticorpos anticélula endotelial já foram implicados em atividade de doença[53,54], mas nada definitivamente esclarecido quanto a este aspecto.

Tratamento

Em razão da raridade e de pouco tempo após sua descrição, não há trabalhos controlados sobre o tratamento da DMTC. Trabalhos publicados com séries ou relatos de casos e estudos longitudinais trazem opções de tratamento, mas fundamentalmente se baseia na experiência já acumulada com as chamadas "doenças-mãe" da DMTC, ou seja, LES, ES e PM, além da DRe[55]. Esses tratamentos extensamente estudados nas enfermidades mais prevalentes ou com maior número de publicações são adaptados a características próprias da DMTC, como a boa resposta a corticosteroides em doses moderadas no caso da miosite. A medicação deve ser individualizada, em virtude das diversas apresentações clínicas possíveis, mas as noções básicas estão descritas a seguir, de forma discriminada por órgãos e sistemas.

Cutâneo e subcutâneo

O quadro cutâneo leve, quando decorrente de processo inflamatório como lesões eritematosas ou vasculíticas, tem boa resposta a corticosteroide em doses baixas a moderadas (√ 0,5 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente), usando como droga de base o difosfato de cloroquina ou hidroxicloroquina. Quando se encontram vasculites extensas ou profundas, mais graves, devem-se utilizar doses altas de corticosteroide ou mesmo pulsoterapia, além de drogas citotóxicas como a azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia). Pode ser necessário o emprego de ciclofosfamida em pulsoterapia mensal (0,5 a 1 g/m^2 de su-

perfície corporal). O edema difuso de dedos ou mãos já foi indicação de corticoterapia, mas atualmente essa decisão foi abandonada, porque esse sinal clínico não está relacionado à doença ativa.

Já o espessamento cutâneo não responde ao corticosteroide, mas pode-se tentar drogas antifibróticas como a colchicina, em doses de 0,5 a 1 mg/dia. Essa medicação só traz benefício para o paciente em casos de manifestação limitada a mãos, antebraço e face. Em casos mais graves e extensos, com comprometimento de tórax e abdome, está indicada a pulsoterapia mensal com ciclofosfamida. Caso haja manifestações lúpus-símile associadas, com indicação de corticoterapia, é necessário avaliar o risco-benefício, em razão do risco de desenvolvimento de crise renal esclerodérmica, descrito em DMTC[56]. A calcinose ainda não apresenta tratamento específico com bons resultados, mas podem ser utilizados, sozinhos ou em combinação: bisfosfonatos, diltiazem, hidróxido de alumínio, colchicina, varfarina, minociclina, salicilatos, assim como a excisão cirúrgica[57].

Musculoesquelético

O tratamento do quadro articular deve adotar os mesmos procedimentos indicados para a doença reumatoide, com algumas ressalvas. Hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina, metotrexato, sulfassalazina e leflunomida são bem tolerados e apresentam bons resultados. Os medicamentos D-penicilamina, sais de ouro e anti-TNF estão contraindicados, pelo risco de desenvolvimento de síndrome lúpus-símile. Podem ser utilizados anti-inflamatórios não hormonais (AINH), assim como doses mais baixas de corticosteroides (prednisona 5 a 7,5 mg/dia), devendo ser administrados sempre conjuntamente a inibidores de bomba protônica. Rituximabe (anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra a proteína de superfície celular CD20, encontrada sobretudo em linfócitos B) pode ser usado em casos refratários.

Para tratamento do quadro muscular, geralmente mais brando que nas polimiosites e dermatomiosites, deve-se utilizar corticosteroide em doses de 10 a 20 mg/dia, raramente superiores a 0,5 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Os casos refratários a essas doses são muito raros e devem sempre ser revistos quanto a diagnósticos diferenciais, como infecções, tireoidopatias, paraneoplasia e efeitos colaterais de drogas como a cloroquina. Se confirmados, podem ser tratados com doses mais altas de corticosteroides (pulsoterapia com metilprednisolona) ou imunoglobulina endovenosa. Em casos recidivantes, o metotrexato ou a azatioprina podem ser usados como drogas poupadoras de corticosteroides. Novamente, o rituximabe é opção terapêutica para casos refratários e/ou com difícil desmame de corticosteroides.

Cardiovascular

Manifestações cardiovasculares lúpus-símile são tratadas como no LES, sendo mais uma vez necessária a corticoterapia, em doses elevadas (1 mg/kg/dia) no caso de miocardite. A pericardite, por sua vez, pode ser responsiva apenas a AINH.

O fenômeno de Raynaud é intenso na DMTC e deve ser tratado com rigor, para evitar úlceras e necrose. O uso de medidas físicas é indispensável, como aquecimento contínuo do corpo todo, principalmente das áreas afetadas (luvas e meias), uso somente de água aquecida em torneiras, adaptação do local de trabalho ou da atividade profissional do paciente, além da cessação do tabagismo. Toda proteção necessária para evitar ferimentos e suas complicações deve ser adotada. O tratamento medicamentoso classicamente é feito com vasodilatadores, sendo a primeira escolha são os antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos (nifedipina, anlodipino). Em casos de intolerância, com rubor, cefaleia, tontura ou outros sintomas adversos, podem ser usados antagonistas de canais de cálcio não diidropiridínicos (diltiazem, verapamil). A dose deve ser individualizada, de acordo com a intensidade do fenômeno de Raynaud e de sintomas adversos, lembrando que podem causar piora da função esofágica. Outras drogas podem ser utilizadas como tratamento de segunda linha, como pentoxifilina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (captopril, enalapril), inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (losartana), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (fluoxetina), antagonistas de receptores alfa-1-adrenérgicos (prazosina), uso tópico ou oral de nitrato, medicamentos antitrombóticos (ácido acetilsalicílico), estatinas (atorvastatina) e inibidores de fosfodiesterase III (cilostazol). Em casos refratários, surgem os inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil), bloqueadores do receptor da endotelina (bosentana) e análogos da prostaciclina (iloprost). Os bloqueadores dos receptores da endotelina podem auxiliar na prevenção de úlceras digitais recorrentes e o iloprost endovenoso, na cicatrização de úlceras[58,59].

A simpatectomia, muito utilizada no passado, tem pouco espaço atualmente, exceto em casos muito graves e refratários e, mesmo nessas circunstâncias, é discutível.

Pela gravidade e definição de pior prognóstico, a HAP deve ser seguida com atenção e sempre pesquisada. Novas propostas terapêuticas têm surgido, com o uso de análogos da prostaciclina (epoprostenol, trepostinil, iloprost), bloqueadores dos receptores da endotelina (bosentana) e inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil). Tratamento de suporte deve ser aplicado, com suplementação de oxigênio, dieta hipossódica, diuréticos, agentes inotrópicos, bloqueadores de canais de cálcio, anticoagulação, além do tratamento imunossupressor, com ciclofosfamida[28,60].

Até o momento, não há consenso sobre a melhor escolha ou combinação, havendo necessidade de trabalhos controlados para melhor decisão terapêutica.

Neuropsiquiátrico

A azatioprina apresenta boa resposta do ponto de vista neurológico para pacientes lúpicos, motivo que tem le-

vado à prescrição em manifestações semelhantes em pacientes com DMTC. O uso associado de corticoterapia está frequentemente indicado para resposta mais rápida do quadro inflamatório neurológico. No caso de manifestações intensas ou de risco para o paciente, deve-se sempre cogitar o uso de pulsoterapia mensal com ciclofosfamida.

Pulmonar

Pleurite com ou sem derrame responde de forma favorável ao AINH, embora, por vezes, sejam necessários corticosteroides. Já a doença intersticial pulmonar requer tratamento mais agressivo com ciclofosfamida mensal ou oral, havendo também descrição de azatioprina e micofenolato de mofetila. Em nosso serviço, houve boa resposta com o uso de rituximabe em paciente com intersticiopatia pulmonar refratária, assim como em casos de artrite e miopatia. Corticoterapia em doses altas está indicada quando alveolite ativa é confirmada.

Oral e ocular

Exceto pela vasculite retiniana, que requer tratamento agressivo e imediato com imunossupressão, as manifestações oculares de síndrome *sicca* necessitam de tratamento sintomático e prevenção de complicações que podem provocar cegueira. É fundamental o uso regular de lubrificantes oculares; para alívio dos sintomas de xerostomia, a saliva artificial deve ser empregada.

Renal

O tratamento das alterações renais segue o mesmo modelo do LES. A resposta a azatioprina ou micofenolato de mofetil parece ser favorável. Em alguns casos, pode ser necessário uso de ciclofosfamida.

Em caso de crise renal esclerodérmica, a base do tratamento é reduzir a pressão rapidamente com inibidores da enzima de conversão e associação de medicações anti-hipertensivas para atingir esse objetivo.

Trato digestivo

As alterações de motilidade esofágica mais frequentes devem ser abordadas do ponto de vista terapêutico com dois objetivos principais: prevenir pneumonias aspirativas pequenas e repetidas com a redução do refluxo gastroesofágico, e prevenir o desenvolvimento de esôfago de Barrett, o que pode ser obtido com o uso continuado de inibidores de bomba protônica. A redução dos sintomas é rápida, não necessariamente havendo regressão dos quadros de esofagite, muito frequentes. Desse modo, endoscopia digestiva alta deve ser realizada em intervalos anuais, já que o paciente estará assintomático, caso não haja indicação em intervalos mais curtos. Para evitar o refluxo gastroesofágico, medidas posturais e cuidados em relação à dieta devem ser enfatizados. O uso de medicações pró-cinéticas deve ser avaliado quanto a risco-benefício, visto que o receituário desses pacientes é numeroso e o benefício é questionável. É importante lembrar que esse grupo de medicamentos não tem ação na motilidade esofágica.

Quadros de gastroparesia, pseudo-obstrução intestinal, diarreias intermitentes por supercrescimento bacteriano e outros mais raros são abordados do mesmo modo que na ES, com tratamento de suporte, orientação higiênico-dietética, drogas pró-cinéticas e antibióticos em casos selecionados.

Hematológico

Dentre as citopenias, a anemia de doença crônica tem resposta com o tratamento da doença de base. Já a leucopenia habitualmente está relacionada a efeito colateral de drogas ou atividade de doença, devendo ser tratada com corticoterapia em dose baixa, no último caso. A plaquetopenia responde a essas doses em 90% dos pacientes, porém, no restante, tratamento mais agressivo deve ser instituído, com citotóxicos e corticosteroide em doses imunossupressoras.

Mais rara, a anemia hemolítica necessita de intervenção rápida com pulsoterapia com metilprednisolona e associação com drogas citotóxicas, imunoglobulina endovenosa, danazol ou plasmaférese, variando de caso a caso.

Endócrino

Tendo em vista que o maior componente endócrino está ligado ao tratamento com corticosteroides (Cushing), é obrigatório o monitoramento de todas as possíveis manifestações da síndrome e do tratamento.

As doenças da tireoide devem sempre ser investigadas não só em suspeita clínica, mas também na vigência de miopatia que não acompanha outros sinais ou sintomas de doença ativa, em razão da prevalência.

Osteopenia e osteoporose também ocorrem e devem ser investigadas.

Prognóstico

Sendo rara, a DMTC pode ter o tempo de diagnóstico retardado, o que ocorre, em média de 3 a 4 anos[61,62], certamente aumentando a morbidade e comprometendo o prognóstico. Por outro lado, há consenso no que se refere à progressão do quadro para completar a síndrome, contribuindo para o retardo no diagnóstico.

Inicialmente, a DMTC era considerada uma doença de evolução benigna[3,22]. No entanto, com os conhecimentos atuais, sabe-se que isto não representa a realidade.

A morbidade se deve aos comprometimentos cardiopulmonar e esofágico mais que ao comprometimento do sistema musculoesquelético ou ao fenômeno de Raynaud. Em estudo de seguimento, Burdt et al.[15] sugerem que a gamaglobulina elevada e anticorpo anticardiolipina IgG, no momento do diagnóstico, independentemente da apre-

sentação clínica, conferem pior prognóstico. Entretanto, estes dados não foram confirmados em estudos posteriores, pela carência de avaliação prospectiva de grande número de casos. Em 2013, Hajas et al.[3] encontraram maior mortalidade em pacientes com idade mais jovem no início da doença. De maneira indireta, anticorpos anticélula endotelial e antígeno do fator de von Willebrand conferem pior prognóstico, pois estão relacionados ao desenvolvimento de HAP[63], assim como o anticorpo anti-beta-2-GPI da classe IgG[29].

Os anticorpos citados (anticélula endotelial e anti-beta-2-GPI da classe IgG) e do antígeno do fator de von Willebrand estiveram estatisticamente relacionados ao risco de morte em estudo prospectivo com 280 pacientes[3].

A principal causa de mortalidade ainda é a HAP[4,15,17,25,64]. Revisão recente, no entanto, conferiu à aterosclerose papel tão importante como às causas cardíacas diretamente atribuíveis à doença em si, como as principais causas de morte na DMTC[22].

Em seguimento de 13 a 15 anos, foi observada taxa global de mortalidade de 10,4%, sendo que, em 20% destes pacientes, a causa de óbito pode ser atribuída ao fator cardíaco (excluindo-se HAP e suas consequências)[22].

No Quadro 2, estão descritos os estudos com dados de mortalidade.

Considerações finais

Acreditava-se que a DMTC era uma síndrome benigna e de boa resposta a doses baixas de corticosteroide à época da descrição. Nos anos que se seguiram, observou-se que a literatura foi inundada de descrições de casos de pacientes com anticorpo anti-RNP em altos títulos que foram considerados portadores DMTC, independentemente da apresentação clínica.

Felizmente, este panorama está amadurecido atualmente, com definição de critérios de classificação, análise imunogenética dos pacientes, estudos longitudinais de seguimento e trabalhos prospectivos com grupos de enfermos que claramente têm DMTC. Desta forma, será possível chegar a abordagens diagnóstica e terapêutica cada vez mais precisas, com benefício imensurável para este grupo de doentes.

Referências bibliográficas

1. Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. J Autoimmun. 2014;48-49:46-9.
2. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT; PAHNOR1 Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):1047-51.
3. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Zöld E, Laczik R et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. J Rheumatol. 2013;40:1134-42.
4. Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg Ø, Lexberg ÅS, Time K, Dhainaut AS et al. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. Rheumatology (Oxford). 2013; 52(7):1208-13.
5. Gunnarsson R, Aaløkken TM, Molberg Ø, Lund MB, Mynarek GK, Lexberg AS et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. Ann Rheum Dis. 2012;71(12): 1966-72.
6. Caleiro MT, Lage LV, Navarro-Rodriguez T, Bresser A, da Costa PA, Yoshinari NH. Radionuclide imaging for the assessment of esophageal motility disorders in mixed connective tissue disease patients: relation to pulmonary impairment. Dis Esophagus. 2006;19(5):394-400.
7. Hoffman RW, Maldonado ME. Maldonado. Immune pathogenesis of mixed connective tissue disease: a short analytical review. Clin Immunol. 2008;128(1):8-17.
8. Sharp GC. MCTD: a concept which stood the test of time. Lupus. 2002;11:333-9.
9. Vianna MA, Borges CT, Borba EF, Caleiro MT, Bonfa E, Marie SK. Myositis in mixed connective tissue disease: a unique syndrome characterized by immunohistopathologic elements of both polymyositis and dermatomyositis. Arq Neuropsiquiatr. 2004;62(4):923-34.
10. Uzuki M, Kamataki A, Watanabe M, Sasaki N, Miura Y, Sawai T. Histological analysis of esophageal muscular layers from 27 autopsy cases with mixed connective tissue disease (MCTD). Pathol Res Pract. 2011;15(207):383-90.
11. Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. Respir Med. 2009;103(6):854-60.
12. Swanton J, Isenberg D. Mixed Connective tissue disease: still crazy after all these years. Rheum Dis Clin N Am. 2005;31:421-36.

Quadro 2. Mortalidade em DMTC.

Autor e ano	Porcentagem de óbitos	Número de pacientes	Causas
Singsen et al., 1977[65]	28,6%	14 crianças	3 infecciosas 1 hemorragia cerebral
Sullivan et al., 1984[17]	13%, tempo de doença 6 a 12 anos	5 diferentes estudos com 194 pacientes	
Michels, 1997[66]	7,6% de óbitos em 25 anos	224 pacientes com DMTC juvenil	Infecção, complicações cerebrais, falência cardíaca, HAP, falência renal e sangramento gastrointestinal
Kasukawa, 1999[25]	3,6% em 5 anos	1.016 pacientes	26,1% por HAP
Burdt, 1999[15]	23% em seguimento de 15 + 8 anos	47 pacientes	
Hajas et al., 2013[3]	7,8% em 32 anos	280 pacientes	HAP, PTT/SHU, infecção, evento CV agudo
Gunnarsson et al., 2013[4]	8,2% em seguimento de 4,2 anos	147 pacientes	IC direita, PI, ICo, neoplasia, 1 não informado
Ungprasert et al., 2014[22]	10,4% em 13 a 15 anos	Revisão com 365 pacientes	20% causa cardíaca (excluindo HAP e cor pulmonale)

PTT: púrpura trombótica trombocitopênica; SHU: síndrome hemolítico-urêmica; CV: cardiovascular; IC: insuficiência cardíaca; PI: pneumopatia intersticial; ICo: insuficiência coronariana; HAP: hipertensão arterial pulmonar.

13. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, Dezso B, Soos G, Zold E et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. Lupus. 2012;21(13):1412-22.
14. Greidinger EL, Zang Y, Jaimes K, Hogenmiller S, Nassiri M, Bejarano P et al. A murine model of mixed connective tissue disease induced with U1 small nuclear RNP autoantigen. Arthritis Rheum. 2006;54(2):661-9.
15. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. Arthritis Rheum. 1999;42(5):889-909.
16. Girod CE, Schwarz MI. The lung in mixed connective tissue disease. Semin Respir Crit Care Med. 1999;20(2):99-108.
17. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, Esther JH, Agia GA, Maltby SB et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. Medicine. 1984;63(2):92-107.
18. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. Rheum Clin N Am. 2005;31:519-33.
19. Favarato MHS, Assad APL, Miranda SSC, Halpern I, Caleiro MTC, Fuller R. Cutaneous mucinosis in mixed connective tissue disease. An Bras Dermatol. 2013;88(4):635-8.
20. Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. Rheum Dis Clin N Am. 2005;31:411-20.
21. Bonin CC, Santos Pires da Silva B, Mota LM, de Carvalho JF. Severe and refractory myositis in mixed connective tissue disease: a description of a rare case. Lupus. 2010;19:1659-61.
22. Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ahmed S et al. Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: a systematic review. Int J Cardiol. 2014;171(3):326-30.
23. Bezerra MC, Silva Jr. FS, Carvalho JF, Caleiro MT, Gonçalves CR, Borba EF. Cardiac tamponade due to massive pericardial effusion in mixed connective tissue disease: reversal with steroid therapy. Lupus. 2004;13(8):618-20.
24. Vegh J, Hegedüs I, Szegedi G, Zeher M, Bodolay E. Diastolic function of the heart in mixed connective tissue disease. Clin Rheumatol. 2007;26:176-81.
25. Kasukawa R. Mixed connective tissue disease. Intern Med. 1999;38(5):386-93.
26. Bull TM, Fagan KA, Badesch, DB. Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin N Am. 2005;31:451-64.
27. Prakash UB. Respiratory complications in MCTD. Clin Chest Med. 1998;19(4):733-46.
28. Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a review. Rheum Dis Clin North Am. 2014;40(1):103-24.
29. Hasegawa EM, Caleiro MTC, Fuller R, Carvalho JF. The frequency of anti- 2- glycoprotein I antibodies is low and these antibodies are associated with pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. Lupus. 2009;18:618-21.
30. Diógenes AHM, Bonfá E, Fuller R, Caleiro MTC. Capillaroscopy in MCTD: a dynamic process associated with lung involvement and disease severity. Lupus. 2007;16(4):254-8.
31. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin N Am. 2005;31:465-81.
32. Dent TH, Johnson VW. Aspects of mixed connective tissue disease: a review. J R Soc Med. 1992;85(12):744-6.
33. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, Galuska L, Csípõ I, Vègh J et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. Rheumatology. 2005;44:656-61.
34. Saito Y, Terada M, Takada T, Ishida T, Moriyama H, Ooi H et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: comparison with other collagen vascular diseases using high resolution CT. J Comp Ass Tomogr. 2002;26(3):349-57.
35. Prakash UBS, Luthra HS, Divertie MB. Intrathoracic manifestations in MCTD. Mayo Clin Proc. 1985;60:813-21.
36. Alarcón-Segovia D. Symptomatic Sjogren's syndrome in mixed connective tissue disease. J Rheumatol. 1976;3(2):191-5.
37. Usuba FS, Lopes JB, Fuller R, Yamamoto JH, Alves MR, Pasoto SG et al. Sjögren's syndrome: An underdiagnosed condition in mixed connective tissue disease. Clinics (Sao Paulo). 2014;69(3):158-62.
38. Kraus A, Cervantes G, Barojas E, Alarcón-Segovia D. Retinal vasculitis in mixed connective tissue disease. A fluoroangiographic study. J Rheumatol. 1985;12(6):1122-4.
39. Hajas A, Szodoray P, Barath S, Sipka S, Rezes S, Zeher M et al. Sensorineural hearing loss in patients with mixed connective tissue disease: immunological markers and cytokine levels. J Rheumatol. 2009;36(9):1930-6.
40. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, Ehresmann GR, Qismorio FP, Massry SG. Renal involvement in MCTD: a longitudinal clinicopathologic study. Semin Arthritis Rheum. 1986;16:135-45.
41. Sawai T, Murakami K, Kurasono Y. Morphometric analysis of the kidney lesions in mixed connective tissue disease (MCTD). Tohoku J Exp Med. 1994;174(2):141-54.
42. Yoshida A, Morozumi K, Takeda A, Koyama K. Nephropathy in patients with mixed connective tissue disease. Ryumachi. 1994;34(6):976-80.
43. Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhardt DC, Winship DH, Winn D, Treadwell EL et al. Gastrointestinal manifestations of MCTD. Gastroenterology. 1990;98:1232-8.
44. Niedermayer MN, Rodriguez TN, Fuller R, Carvalho CRR, Caleiro MTC. A peristalse do esôfago está relacionada a doença intersticial pulmonar em doença mista do tecido conectivo. Rev Bras Reumatologia. 2004;44:S138-S138.
45. Mendonça LL, Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GR. Most anticardiolipin antibodies in mixed connective tissue disease are beta2-glycoprotein independent. J Rheumatol. 1998;25:189-90.
46. Biro E, Szekanecz Z, Czirjak L, Danko K, Kiss E, Szabo NA et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. Clin Rheumatol. 2006;25(2):240-5.
47. Bodolay E, Bettembuk P, Balogh Á, Szekanecz Z. Osteoporosis in mixed connective tissue disease Clin Rheumatol. 2003;22(3):213-7.
48. Alarcón-Segovia D, Cardiel MA. Comparison between three diagnostic criteria for mixed connective tissue disease: study of 593 patients. J Rheumatol. 1989;16(3):328-34.
49. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovi D, Tamas MM, Pasali K, Allanore Y et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. Semin Arthritis Rheum. 2012;41(4):589-98.
50. Takasaki Y, Yamanaka K, Takasaki C, Matsushita M, Yamada H, Nawata M et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with mixed connective tissue disease. Mod Rheumatol. 2004;14(5):367-75.
51. Enomoto K, Takada T, Suzuki E, Ishida T, Moriyama H, Ooi H et al. Bronchoalveolar lavage fluid cells in mixed connective tissue disease. Respirology. 2003;8:149-56.
52. Lage LV, Caleiro MT, Carvalho JF. Proposed disease activity criteria for mixed connective tissue disease. Lupus. 2010;19:223-4.
53. Youinou P, Jamin C. The miscellany of anti-endothelial cell autoantibodies. Isr Med Assoc J. 2012;14(2):119-20.
54. Lage LV, de Carvalho JF, Caleiro MT, Yoshinari NH, da Mota LM, Khamashta MA et al. Fluctuation of anti-endothelial cell antibody titers in mixed connective tissue disease. Isr Med Assoc J. 2012;14(2):84-7.
55. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26(1):61-72.
56. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. Lupus. 2006;15:132-7.
57. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum. 2005;34(6):805-12.
58. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR).Ann Rheum Dis. 2009;68(5):620-8.
59. Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. Curr Rheumatol Rep. 2013;15(1):303.
60. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. Arthritis Rheum. 2008;58(2):521-31.
61. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of four diagnostic criteria sets for MCTD in patients with anti-RNP antibodies. J Rheumatol. 1996;23:2055-62.
62. Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin N Am. 2005;31:535-47.
63. Vegh J, Szororay P, Kappelmayer J, Csipo I, Udvardy M, Lakos G et al. Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease associated with pulmonary arterial hypertension. Scand J Immunol. 2006;64(1)(suppl):69-76.
64. Kim P, Grossman JM. Treatment of mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin N Am. 2005;31:549-65.
65. Singsen BH, Bernstein BH, Kornreich HK, King KK, Hanson V, Tan EM. MCTD in childhood. A clinical and serologic survey. J Pediatr (St. Louis). 1977;90(3):893-900.
66. Michels H. Course of mixed connective tissue disease in children. Ann Med. 1997;29:359-64.
67. Pope JE. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. Drugs. 2007;67(4):517-25.

17 Síndrome de Sjögren

Sandra Gofinet Pasoto
Silvia Vanessa Lourenço
Leandro Lara do Prado
Lissiane Karine Noronha Guedes

SUMÁRIO

Introdução e definição

A síndrome de Sjögren primária (SSp) é uma afecção inflamatória crônica, de etiopatogenia autoimune, caracterizada sobretudo pelo acometimento das glândulas salivares e lacrimais, levando à redução do fluxo salivar e lacrimal e, consequentemente, às manifestações clínicas de olho e boca secos (síndrome *sicca*). Deve ser lembrado também que múltiplos sistemas orgânicos podem ser acometidos, destacando-se a ocorrência de poliartrite não erosiva, vasculite cutânea, pneumonite intersticial linfocítica e neuropatia periférica. Do ponto de vista histológico, a SSp caracteriza-se por um intenso infiltrado linfocitário de células B e T nas glândulas salivares e em outros órgãos acometidos[1].

A síndrome de Sjögren pode estar associada a outras doenças autoimunes, principalmente a artrite reumatoide (AR), o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a esclerose sistêmica (ES), sendo, nesses casos, denominada síndrome de Sjögren secundária (SSs)[2].

Neste capítulo, apresenta-se uma revisão da etiologia, da fisiopatologia e das características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, histológicas, dos critérios de classificação e do tratamento da SSp.

Etiologia e fisiopatologia

A etiologia da SSp é ainda desconhecida. Evidências sugerem a participação em conjunto de fatores genéticos, hormonais e ambientais, levando à ativação crônica do sistema imune. Entre os fatores ambientais, destacam-se os agentes infecciosos, sendo mais implicados o vírus Epstein-Barr (EBV), o HTLV-1 (*human T leukemia virus 1*), o Coxsackievirus e, talvez, o vírus da hepatite C[3]. Postula-se que, em indivíduos geneticamente predispostos, o agente viral funcionaria como um "gatilho" para a indução da doença por meio do mecanismo de mimetismo molecular, gerando uma resposta imune inapropriada contra células e moléculas próprias do organismo[3].

De fato, observa-se nesses pacientes uma resposta imune inadequada, com ativação das células T e B e formação de infiltrado linfocitário nos tecidos-alvo, com subsequente disfunção destes. Nas glândulas exócrinas, esse infiltrado localiza-se ao redor dos ductos e consiste principalmente de células T e B, com células dendríticas, plasmócitos e macrófagos em menor proporção. Há predomínio de células T CD4 *helper* ativadas, que correspondem a 60 a 70% dos linfócitos infiltrantes e são fundamentais na patogênese da doença, pois são capazes de produzir citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) e a interleucina-1 (IL-1)[4,5]. Tais citocinas têm um papel crucial na patogenia da SSp e, além dos linfócitos infiltrantes, podem ser produzidas pelas células epiteliais ativadas nas glândulas salivares[5]. Nesse aspecto, foi recentemente demonstrada a regulação exacerbada dos genes codificadores do interferon em células do sangue periférico e das glândulas salivares dos pacientes portadores dessa síndrome[6]. Por sua vez, o interferon-alfa (INF-alfa) é capaz de estimular a produção

de outras citocinas, como o fator ativador das células B (BAFF), um ligante da família do fator de necrose tumoral que estimula a maturação e a diferenciação dos linfócitos B. De fato, níveis aumentados de BAFF foram detectados nas glândulas salivares, na saliva e no soro dos pacientes com SSp[6].

As células B, que representam cerca de 20% da população do infiltrado linfocitário nas glândulas salivares, sob o estímulo do BAFF, produzem múltiplos autoanticorpos órgão-específicos e não órgão-específicos[4,7]. Nesse aspecto, é interessante que anticorpos contra os receptores muscarínicos do tipo 3 possam ser detectados nos soros de pacientes com SSp e parecem ser uma causa adicional da diminuição do fluxo salivar, cuja produção é estimulada pela acetilcolina por meio desses receptores[6].

Existe a hipótese de que esses múltiplos autoanticorpos possam ter um papel relevante na etiopatogenia da SSp via mecanismo de mimetismo molecular entre antígenos próprios e componentes virais, entre os quais o EBV tem sido o mais estudado[3]. De fato, há estudos mostrando a existência de mimetismo molecular entre uma sequência de aminoácidos da proteína viral EBNA-1 do EBV com um epítopo do antígeno Ro de 60 kDa[7]. As proteínas Ro (com suas frações de 52 kDa e de 60 kDa) e La compõem um complexo ribonucleico presente no núcleo das células, altamente conservado e tem grande importância na SSp, pois constitui o principal alvo antigênico nessa doença[7]. Assim, em um hospedeiro geneticamente predisposto à autoimunidade e exposto à infecção pelo EBV, esse mimetismo molecular entre componentes virais e o antígeno Ro de 60 kDa poderia gerar a produção de anticorpos com reatividade cruzada, ocasionando o desenvolvimento da resposta imunológica anormal dirigida contra antígenos próprios[3].

Reforçando essa hipótese, componentes do DNA viral do EBV foram detectados nas células epiteliais provenientes de material de biópsia de glândulas salivares desses pacientes [em 50% dos casos por hibridização *in situ* e em 86% por reação em cadeia de polimerase (PCR)], havendo diferença significativa em relação a indivíduos normais (8 e 29%, $p < 0,02$ e $< 0,01$, respectivamente)[8]. Tais achados são indicativos de um estado de infecção latente pelo EVB em alguns pacientes com SSp, sugerindo sua participação na etiopatogênese da doença. De fato, nosso grupo demonstrou a presença de anticorpos dirigidos ao antígeno EA-D do EBV (*EVB early diffuse antigen*), que são sugestivos de reativação da infecção latente por esse agente, em frequência e concentrações significativamente maiores do que em indivíduos-controle normais pareados para idade, raça e sexo[9].

É ainda interessante que, sob certas circunstâncias, como radiação ultravioleta ou infecção viral, as proteínas Ro/La possam ser encontradas na superfície celular, tornando-se acessíveis às células do sistema imune e, assim, podendo levar à perpetuação da resposta imunológica inadequada, mecanismo conhecido como *epitope spreading*[3]. Inclusive, foi demonstrado que as células epiteliais da glândula salivar desses pacientes secretam exossomos contendo as proteínas Ro e La[3].

Embora menos estudado, o HTLV-1 foi implicado na etiologia da SSp, já que anticorpos dirigidos a esse vírus, bem como material genético dele, foram detectados respectivamente nos soros e em amostras de tecidos de glândulas salivares de pacientes com SSp[3].

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) pode levar a um processo inflamatório nas glândulas salivares com características clínicas semelhantes à síndrome de Sjögren[10] e essa infecção é considerada atualmente um critério de exclusão para o diagnóstico da SSp[2,11]. De fato, existem várias diferenças demográficas, clínicas, laboratoriais e histopatológicas entre a síndrome *sicca* relacionada com o VHC e a SSp[3,10]. Contudo, em alguns casos específicos, postula-se que o VHC possa desencadear a síndrome de Sjögren[10].

Quadro clínico

Características epidemiológicas

A SSp atinge predominantemente o sexo feminino (9:1), com pico de incidência entre os 40 e 60 anos de idade[12]. Com a aplicação dos critérios de classificação internacionais para a síndrome de Sjögren (*The American-European Consensus Group Criteria*)[2] (Quadro 1), a prevalência na população geral é estimada entre 0,1 e 0,5%[13,14].

Variabilidade de apresentações clínicas, sintomas constitucionais e acometimentos orgânicos

Com relação ao quadro clínico, as principais manifestações são as decorrentes do acometimento glandular, a saber: xerostomia, disfagia, parotidite, xeroftalmia, sensação de areia nos olhos, secura nasal, xerodermia e vaginite *sicca*. Tais manifestações clínicas são bastante inespecíficas, ocasionando um alto grau de subdiagnóstico[1,2]. Como complicações da síndrome *sicca*, os pacientes com SSp podem apresentar a ceratoconjuntivite *sicca* com úlceras de córnea, múltiplas cáries com perdas de dentes, além de monilíase oral (Figura 1).

A extensão do acometimento orgânico nessa síndrome pode ser bastante variável, podendo ser restrito às glândulas exócrinas ou comprometer múltiplos órgãos. Dessa forma, a SSp apresenta amplo espectro de manifestações clínicas. Alguns pacientes apresentam sintomas indicativos de pouca gravidade, como fadiga, perda de peso, poliartralgias e mialgias difusas, podendo compor o quadro de fibromialgia associada[15]. Entretanto, outros apresentam graves acometimentos orgânicos, como pneumonite intersticial linfocítica, pericardite, glomerulonefrite, polineuropatia periférica grave, neurite óptica e "esclerose múltipla símile", levando ao aumento da morbimortalidade, inclusive com alto risco de desenvol-

Quadro 1. Critérios de classificação da síndrome de Sjögren (SS) – Consenso do Grupo Americano-Europeu[2]

I. Sintomas oculares: resposta positiva a pelo menos 1 das perguntas abaixo:
- a. Você apresenta diariamente desconforto ocular persistente por mais de 3 meses?
- b. Você apresenta sensação recorrente de areia ou prurido nos olhos?
- c. Você usa lubrificantes oculares por mais de 3 vezes durante o dia?

II. Sintomas orais: resposta positiva a pelo menos 1 das perguntas abaixo:
- a. Você apresenta sensação de boca seca diariamente por mais de 3 meses?
- b. Você apresenta hipertrofia de glândulas salivares recorrente ou persistente na idade adulta?
- c. Você necessita beber líquidos para ingerir alimentos secos?

III. Sinais oculares: resultado positivo em pelo menos 1 dos seguintes testes:
- a. Teste de Schirmer sem anestesia (≤ 5 mm em 5 min)
- b. Escore de Rosa de Bengala ou outro escore de olho seco (≥ 4 de acordo com o sistema de van Bijsterveld)

IV. Histopatologia:
- a. Biópsia de glândula salivar menor obtida de mucosa aparentemente normal mostrando sialoadenite focal linfocítica com um escore focal (número de focos) ≥ 1 (os focos são aglomerados de linfócitos, ao menos 50 linfócitos para cada 4 mm^2 de tecido glandular, adjacentes aos ácinos glandulares)

V. Testes para envolvimento de glândulas salivares: com resultado positivo em 1 dos seguintes testes:
- a. Baixo fluxo salivar sem estimulação prévia (≤ 1,5 mL em 15 min)
- b. Sialografia mostrando sialectasias difusas (padrão pontilhado, cavitário ou destrutivo), na ausência de obstrução dos ductos maiores
- c. Cintilografia de parótidas com Tc99 demonstrando retardo de captação, concentração ou excreção do radiofármaco

VI. Autoanticorpos:
- a. Anti-Ro (SSA), anti-La (SSB) ou ambos

Regras para classificação:

1. SS primária:
   - a. 4 dos 6 critérios presentes, sendo obrigatório o item IV ou VI
   - b. Presença de 3 dos 4 critérios objetivos (III, IV, V ou VI)
2. SS secundária:
   - a. Doença associada à SS secundária + presença dos itens I ou II associados a 2 dos seguintes: III, IV ou V
3. Critérios de exclusão:
   - a. Presença de radioterapia cervical prévia, infecção por hepatite C ou HIV, linfoma preexistente, sarcoidose, doença enxerto *versus* hospedeiro, uso de drogas anticolinérgicas (pelo menos por tempo superior a 4 meias-vidas da droga)

Figura 1. Imagem observada ao exame físico de um paciente com boca seca decorrente da síndrome de Sjögren primária, apresentando como complicação monilíase oral.
Fonte: arquivos pessoais dos autores.

vimento de linfoma[1,12]. Os sintomas constitucionais, como fadiga, febre baixa, mialgias e artralgias, geralmente antecedem as manifestações extraglandulares. Na Tabela 1, são apresentadas as frequências dos diferentes acometimentos glandulares e extraglandulares nessa doença[12].

Acometimento do sistema musculoesquelético

Como se pode observar na Tabela 1, entre os vários sistemas orgânicos, o musculoesquelético é o mais comumente envolvido, gerando manifestações clínicas como artralgias, mialgias difusas, fibromialgia e poliartrite[15,16].

A artrite apresenta-se mais comumente como uma poliartrite simétrica, crônica, aditiva, de grandes e pequenas articulações e não erosiva (Figura 2). O acometimento articular pode ou não ocorrer em associação com outros envolvimentos orgânicos[17]. Além disso, alguns indivíduos com SSp podem desenvolver a artropatia de Jaccoud, caracterizada por artrite de metacarpofalângicas e interfalângicas proximais, evoluindo com deformidades redutíveis, como "dedos em pescoço de cisne", subluxação do polegar e desvio ulnar dos dedos, semelhantes àquelas da artrite reumatoide, porém com caráter não erosivo[18].

Tabela 1. Frequência das manifestações glandulares e extraglandulares da síndrome de Sjögren primária[12]

Manifestação	Frequência (%)
Manifestações glandulares	
Xerostomia	98
Xeroftalmia	93
Parotidite	18
Manifestações extraglandulares	
Envolvimento articular	47 (25-85)
Fenômeno de Raynaud	16 (13-62)
Vasculite cutânea	12 (9-32)
Envolvimento pulmonar	9 (7-42)
Envolvimento renal	6 (6-17)
Neuropatia periférica	7 (2-38)
Acometimento do sistema nervoso central	1
Miosite	1
Serosite	1
Glomerulonefrite	2
Pancreatite aguda	1
Linfoma	4-5

Figura 2. Imagem de um paciente com síndrome de Sjögren primária ilustrando a ocorrência de poliartrite simétrica, com aumento de volume de punhos, metacarpofalângicas e interfalângicas proximais, sem deformidades.
Fonte: arquivos pessoais dos autores.

Acometimento cutâneo

Quanto ao envolvimento cutâneo, destacam-se a pele seca, o fenômeno de Raynaud, o eritema anular e a vasculite cutânea caracterizada principalmente por púrpura palpável (Figura 3).

A vasculite cutânea pode ocorrer na SSp de forma isolada ou acompanhada por outras manifestações sistêmicas. O tipo histológico predominante é a vasculite leucocitoclástica[12,16]. Em cerca de 30% dos casos, a vasculite cutânea está associada à crioglobulinemia. Tais casos são geralmente mais graves e devem ser tratados como situação de potencial risco de morte, em razão da alta incidência de desenvolvimento de vasculite sistêmica e doença linfoproliferativa[19]. Apesar de a maior parte dos casos de vasculite cutânea se apresentar como púrpura palpável, outros tipos de lesões podem ocorrer, como vesículas, pústulas, bolhas, urticária, lesões necróticas, ulceração e livedo reticular[12,16,19].

Figura 3. Imagem de um paciente com síndrome de Sjögren primária mostrando a presença de púrpura em membros inferiores resultante de vasculite cutânea.
Fonte: arquivos pessoais dos autores.

Quanto às alterações laboratoriais, os pacientes que evoluem com vasculite cutânea apresentam maior prevalência de anemia, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, hipergamaglobulinemia, hipocomplementemia e autoanticorpos circulantes, crioglobulinemia, positividade dos anticorpos antinucleares (ANA) [ou fatores antinucleares (FAN)], fator reumatoide (FR) e anti-Ro (SSA). Vários autores demonstraram correlação entre a positividade de anti-Ro (SSA), anti-La (SSB) e a presença de vasculite cutânea[12,16,19].

Acometimento pulmonar

O envolvimento pulmonar tem sido relatado em 5 até 75% dos pacientes com SSp, e essa grande variabilidade provavelmente decorra de diferentes critérios utilizados para classificar a SSp e também de diferentes definições para o envolvimento pulmonar, incluindo alterações radiológicas com ou sem sintomas[12,16]. De fato, o acometimento pulmonar pode ser subclínico[20]. A tosse seca parece ser a manifestação clínica mais comum resultante do acometimento pulmonar, mas a dispneia aos esforços, o chiado e a dor torácica também podem ocorrer. A tosse seca nos pacientes com SSp também pode ser consequência do ressecamento da mucosa da traqueia (xerotraqueia) e da árvore brônquica decorrente da diminuição da função das glândulas exócrinas presentes nas vias aéreas. Por sua vez, o acometimento das pequenas vias aéreas pode levar a quadro obstrutivo com dimi-

nuição da taxa de fluxo expiratório máximo[16,20]. A pneumonite intersticial linfocítica é uma das patologias pulmonares mais comumente observadas nos pacientes com SSp. Tal patologia é caracterizada por infiltração linfocitária policlonal e de plasmócitos no interstício pulmonar. Apresenta-se com sintomas respiratórios inespecíficos como tosse seca e dispneia. À ausculta pulmonar, podem ser percebidas crepitações bibasais. Os sintomas pouco específicos podem prejudicar o diagnóstico precoce do envolvimento pulmonar na SSp. A tomografia computadorizada de alta resolução é a modalidade de imagem de escolha para a avaliação do acometimento pulmonar na SSp e, nos casos de pneumonite intersticial linfocítica, pode mostrar um padrão característico composto de áreas de atenuação em vidro fosco com cistos de paredes finas dispersos[16,20] (Figura 4). Tem sido relatado que 25% dos casos de pneumonite intersticial linfocítica estão associados à SSp, mas deve ser lembrado que essa patologia pulmonar pode associar-se também a outras doenças autoimunes sistêmicas e à infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). A pneumonite intersticial linfocítica pode coexistir com a bronquiolite folicular, e essas duas entidades podem progredir para linfoma, que deve ser considerado no manejo clínico dos pacientes com SSp[16,21]. A pneumonite intersticial não específica também constitui uma forma de patologia pulmonar na SSp, podendo levar às manifestações clínicas de tosse e dispneia. A prova de função pulmonar revela um padrão restritivo com diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono. A tomografia computadorizada de alta resolução demonstra infiltrados reticulares, bronquiectasias de tração e opacidades em vidro fosco. A pneumonite intersticial usual e a pneumonite organizante também podem ocorrer nesses pacientes. A hipertensão pulmonar é uma manifestação rara na SSp e a sua fisiopatogenia é desconhecida[16,20].

Figura 4. Imagem de tomografia computadorizada de alta resolução de tórax de um paciente com síndrome de Sjögren primária com acometimento de brônquios e também pneumonite intersticial linfocítica. Pequenos infiltrados em vidro fosco (seta grossa) e cistos pulmonares com espessamentos de brônquios (setas finas).
Fonte: arquivos pessoais dos autores.

Acometimento renal

O acometimento renal na SSp, segundo dados da literatura, pode ocorrer de 2 a 67% dos pacientes[12,22,23]. Essa ampla variação deve-se aos diferentes critérios diagnósticos utilizados, diferentes desenhos de estudo e pequenos grupos examinados, bem como a viés de seleção. A lesão mais comumente observada nos casos com comprovação histológica é a nefrite túbulo-intersticial aguda ou crônica, que pode causar defeitos na função tubular[23,24]. O quadro clínico mais comumente encontrado é o decorrente da acidose tubular renal distal (tipo 1), levando mais frequentemente a sintomas leves, mas também pode apresentar complicações com potencial risco de morte, como a paralisia periódica hipocalêmica[25]. Embora considerada rara, a acidose tubular renal proximal (tipo 2) tem sido relatada em alguns casos[24]. Além disso, várias formas de doença glomerular, como a glomerulonefrite membranoproliferativa crioglobulinêmica, glomeruloesclerose segmentar e focal, glomerulonefrite proliferativa mesangial, nefropatia membranosa e doença de lesões mínimas têm sido relatadas[23,24]. Em um estudo, os anticorpos anti-Ro (SSA)/anti-La (SSB), o fator reumatoide e a hipergamaglobulinemia foram detectados em todos os pacientes com SSp e comprometimento renal comprovado por biópsia[24].

Acometimentos gastrointestinal, hepático e tireoidiano

A disfagia pode ocorrer em 30 a 81% dos pacientes com SSp. Essa ampla faixa de prevalência pode ser explicada pelo pequeno número de pacientes avaliados nos estudos disponíveis e pelos diferentes critérios utilizados para classificar a SSp. A saliva é necessária para a condução faringoesofágica do bolo alimentar e a sua ausência pode contribuir para a disfagia. Além disso, anormalidades inespecíficas da motilidade esofágica podem ser observadas nos pacientes com SSp[26]. Dispepsia é referida por 15,6 a 23% dos pacientes com SSp. Gastrite atrófica crônica pode ser encontrada à endoscopia[26]. A pancreatite é uma manifestação rara e pode apresentar-se como uma pancreatite autoimune e/ou uma pancreatite crônica[26]. Hepatomegalia pode ocorrer em 11 a 21% dos pacientes com SSp e os testes de função hepática anormal (enzimas hepatocelulares e/ou colestáticas) são encontrados em 10 a 49% dos casos, mas geralmente de forma leve e com pouco significado clínico[26].

Autoanticorpos órgão-específicos podem ser detectados nos soros dos pacientes com SSp e são importantes na prática clínica como marcadores diagnósticos de doenças endócrinas e gastrointestinais autoimunes associadas. Destas, as doenças tireoidianas, principalmente o hipotireoidismo, são as mais frequentes (15,8% dos casos), mas também podem ocorrer hepatite crônica ativa (2,6%), cirrose biliar primária (1,8%), anemia perniciosa (1,8%) e doença celíaca (0,9%)[27]. De fato, evidenciando o amplo espectro de alterações imunológicas humorais que podem ser encontradas nos pacientes com SSp, os anticorpos marcadores de tais doenças, como antitireoperoxidase (anti-TPO) (tireoidites), anticélulas parie-

tais gástricas (anemia perniciosa), antimitocôndria (cirrose biliar primária), antimúsculo liso (hepatites autoimunes)[28] e antiendomísio (doença celíaca)[29] podem ser detectados nos soros desses pacientes.

Acometimentos do sistema nervoso periférico e central

Na SSp, tanto o sistema nervoso periférico (SNP) como o central (SNC) podem ser acometidos, sendo que a frequência do envolvimento do SNP e/ou do SNC apresenta ampla variação, 0 a 70%, dependendo dos aspectos específicos de cada centro de estudo (ou seja, pacientes recrutados de departamentos de medicina interna ou neurologia), as diferenças nas características demográficas dos pacientes avaliados nesses centros e também as diferentes definições e métodos utilizados para o diagnóstico das complicações neurológicas (p. ex., a inclusão ou não de pacientes assintomáticos, além da inclusão ou não da cefaleia e dos distúrbios de humor como manifestações da SSp). A maioria dos estudos tem relatado uma frequência de complicações neurológicas em cerca de 20% dos casos[30,31].

O acometimento do SNP na SSp constitui uma condição bem conhecida na literatura. Por outro lado, as manifestações resultantes de danos ao SNC são consideradas raras na SSp e são ainda pouco compreendidas em relação à patogenia, apresentação clínica, critérios de diagnóstico e tratamento[31]. É ainda interessante que as manifestações neurológicas possam preceder o aparecimento dos sintomas de síndrome *sicca* em 40 a 93% dos casos[31].

O envolvimento do SNP é considerado a complicação neurológica mais comum da SSp pela maioria dos autores. Do ponto de vista clínico, caracteriza-se principalmente por polineuropatias axonais sensitiva e sensitivomotora (as quais representam mais de 50% dos pacientes com SSp e acometimento do SNP), neuropatia trigeminal e neuropatia de pequenas fibras[30-33]. As várias apresentações clínicas decorrentes do envolvimento do sistema nervoso periférico na SSp são: polineuropatias axonais (polineuropatia periférica simétrica sensitiva pura e sensitivomotora); ganglioneuronopatia sensitiva; neuropatia de pequenas fibras; mononeurite múltipla; neuropatia do trigêmeo e de outros nervos cranianos; neuropatias autonômicas e polirradiculoneuropatia desmielinizante[30-33]. Existem várias hipóteses para o mecanismo fisiopatológico envolvido no desenvolvimento dos sintomas neurológicos periféricos, especialmente a infiltração linfocítica nos gânglios dorsais causando ganglionite, a vasculite do *vasa nervorum* e a participação de autoanticorpos, como os anticorpos contra os receptores muscarínicos M3 e anticorpos antineuronais, mas o papel patogênico desses anticorpos é ainda desconhecido[31]. As polineuropatias axonais são as apresentações clínicas mais frequentes do envolvimento do SNP na SSp. Os primeiros sintomas consistem de distúrbios sensoriais simétricos distais em membros superiores e inferiores. O diagnóstico é confirmado pela presença de disfunção sensorial de grandes fibras nos estudos de velocidade de condução nervosa e eletromiografia[30-33].

A frequência do acometimento do SNC na SSp é ainda controversa, sendo considerado raro pela maioria dos autores, cerca de 6% dos casos[34]. Apesar de incomum, o envolvimento do SNC na SSp pode agravar o quadro clínico do paciente e levar a sequelas motoras e cognitivas. Além disso, estudos retrospectivos dirigidos a avaliar o envolvimento do SNC na SSp sugerem que as manifestações neurológicas são altamente heterogêneas, muitas vezes dificultando o diagnóstico preciso na prática clínica[32,34]. Nesse sentido, a fim de orientar a prática clínica, as manifestações do SNC na SSp podem ser classificadas basicamente em:

- Focais/multifocais (déficits motores e/ou sensoriais localizados nos territórios cerebrais e/ou medula espinal) – convulsões, distúrbios do movimento, síndrome cerebelar, neurite óptica, lesões pseudotumorais, déficits sensitivos e motores, mielite transversa aguda, "esclerose múltipla símile".
- Difusas – comprometimento cognitivo, encefalopatia, psicose, demência e meningite asséptica[32,34].

Deve ainda ser considerado que alguns pacientes com lesões multifocais podem ser categorizados como apresentando "esclerose múltipla símile", quando há curso clínico evolutivo remitente/recorrente semelhante ao da esclerose múltipla (EM). A neurite óptica também pode ser um envolvimento neurológico focal da SSp, assim como alguns pacientes podem cursar com a síndrome da neuromielite óptica (NMO)[32,34]. Outros autores consideram a cefaleia e os distúrbios do humor como possíveis alterações neurológicas da SSp, que seriam então observadas mais frequentemente[35]. Existem três hipóteses que podem explicar a fisiopatologia das disfunções centrais: infiltrado mononuclear localizado no SNC; lesão induzida por anticorpos antineuronais e anti-Ro (SSA) e vasculite de pequenos vasos causando lesão tecidual isquêmica[31]. Alterações à ressonância nuclear magnética são frequentemente observadas em pacientes com SSp e acometimento do SNC e, geralmente, consistem em áreas hiperintensas na substância branca subcortical e periventricular em T2 e FLAIR[31,32] (Figura 5). Essas áreas também estão presentes em pacientes com esclerose múltipla, mas são mais acentuadas na última e se estendem

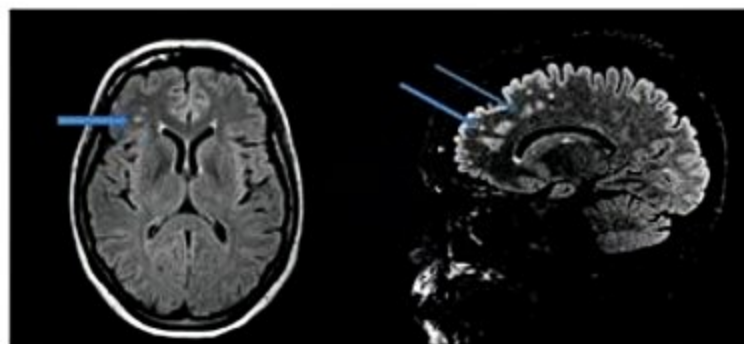



Figura 5. Imagem de ressonância magnética de cérebro de um paciente com síndrome de Sjögren e envolvimento do sistema nervoso central com quadro de "esclerose múltipla símile". É possível observar lesões de hipersinal (setas) em T2 (esquerda) e em Flair (direita). Fonte: arquivos pessoais dos autores.

para os gânglios basais e córtex cerebral[31]. A presença dessas lesões pode indicar uma lesão vascular e/ou processo inflamatório subjacentes[31]. A análise do líquido cefalorraquidiano é útil para o diagnóstico diferencial com doenças infecciosas e com a EM, sendo que a presença de bandas oligoclonais, especificamente mais do que duas bandas, é sugestivo de EM[36]. O anticorpo antiaquaporina-4 é detectado principalmente em pacientes com neuromielite óptica, podendo ser então uma ferramenta útil para o diagnóstico diferencial com o acometimento do SNC na SSp.

Linfoma

O risco de desenvolver linfoma é maior em pacientes com síndrome de Sjögren primária do que em pacientes com outras doenças autoimunes. O linfoma de células B não Hodgkin (LNH) pode ser observado em cerca de 5% dos pacientes com SSp e, geralmente, ocorre após 7 anos (5 a 10 anos) do diagnóstico da doença. Isso representa um risco para linfoma não Hodgkin 18 a 40 vezes maior que a população geral[21,37]. O linfoma não Hodgkin mais frequente é o linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) de baixo grau. As localizações mais comuns são as glândulas salivares, mas outros locais podem ser acometidos, como pulmões, estômago e rins. Geralmente, o linfoma tem um curso evolutivo indolente. O outro LNH encontrado nos pacientes com SSp é o linfoma de grandes células B difuso (DLBCL), o qual é mais agressivo. Alguns estudos demonstraram que uma pequena porcentagem dos linfomas MALT associados à SSp podem se transformar em DLBCL21. As manifestações clínicas preditoras do desenvolvimento de linfoma nos pacientes com SSp são: aumento persistente de parótidas uni ou bilateral, neuropatia periférica, vasculite cutânea (púrpura palpável e úlceras), linfadenopatia, esplenomegalia e antecedente de rádio ou quimioterapia. Os marcadores laboratoriais preditores são: baixos níveis séricos de C4, crioglobulinemia, paraproteinemia monoclonal, queda dos níveis de gamablobulinas, negativação do fator reumatoide e altos níveis de beta-2-microglobulina[21]. Pacientes que apresentam essas alterações devem ser monitorados para o desenvolvimento de linfoma. É interessante destacar que o linfoma preexistente é um critério de exclusão para a classificação da SSp[2,11] e que os processos linfoproliferativos podem causar aumento de parótidas e síndrome *sicca*. No entanto, pacientes com linfoma e antecedente de sintomas de síndrome *sicca* de longa duração antes do aparecimento dessa neoplasia podem ser diagnosticados com SSp[21].

Exames e procedimentos para o diagnóstico

Testes para sinais oculares e orais

Para a avaliação objetiva do olho seco na SSp, os testes mais comumente empregados são o teste de Schirmer e a coloração da superfície ocular com Rosa de Bengala ou fluoresceína e verde de lisamina[1,2]. O teste de Schirmer mede a quantidade de lágrima produzida em determinado tempo. Para tanto, coloca-se uma fita de papel de filtro estéril de 5 mm de largura e 35 mm de comprimento no saco conjuntival inferior entre a pálpebra inferior e o globo ocular por 5 minutos. Em seguida, mede-se a extensão do papel que ficou úmida durante o exame (Figura 6). Valores menores ou iguais a 5 mm em 5 minutos são considerados positivos para olho seco[1,2].

A coloração da superfície ocular permite a detecção de áreas desvitalizadas na córnea e na conjuntiva. O corante Rosa de Bengala detecta lesões na córnea e na conjuntiva, no entanto, é tóxico para as células epiteliais e pode ser desconfortável. Assim, sugere-se o uso da fluoresceína para corar a córnea em associação ao verde de lisamina para corar a conjuntiva bulbar, com sensibilidade semelhante à do teste com Rosa de Bengala e sendo mais confortável para os pacientes. Um escore ≥ 3 representa a presença de ceratoconjuntivite *sicca*[11].

Os testes utilizados para a avaliação objetiva da boca seca na SSp são a medida do fluxo salivar, a cintilografia de parótidas e a sialografia[1,2]. O fluxo salivar pode ser mensurado por meio da sialometria não estimulada da seguinte forma: solicitar ao paciente que degluta toda a saliva da cavidade oral; colocar dois chumaços de algodão previamente pesados em uma balança de alta precisão no assoalho bucal do paciente próximo ao rebordo gengival por 2 minutos; pesar o algodão novamente. A diferença entre os pesos pré e pós-exame caracteriza o fluxo salivar no período, fazendo-se a conversão direta de g/min para mL/min. É considerado indicativo de boca seca fluxo salivar < 0,1 mL/min[38].

A cintilografia das glândulas salivares permite a avaliação quantitativa da função dessas glândulas por meio da análise do acúmulo e da excreção do radiofármaco. Detecta precocemente alterações funcionais e obstrutivas

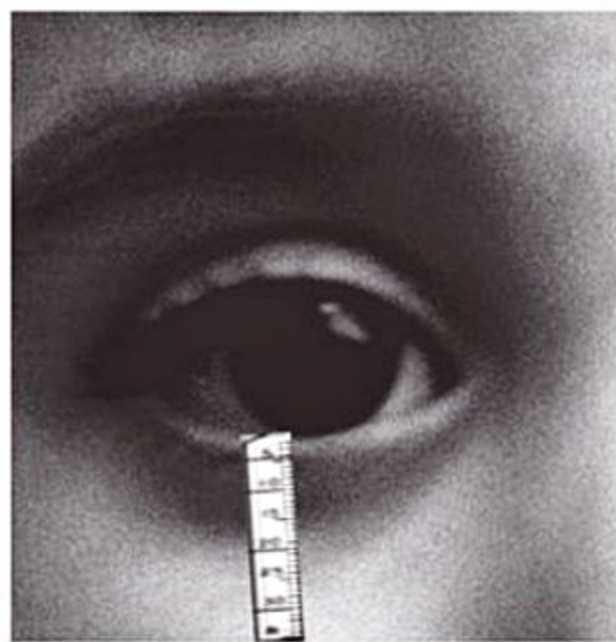



Figura 6. Imagem ilustrativa do teste de Schirmer. Ver texto para descrição detalhada do teste.
Fonte: arquivos pessoais dos autores.

das glândulas salivares. As alterações observadas na SSp são atraso na captação, redução na concentração e/ou atraso na secreção do traçador (tecnécio)[1,2].

A sialografia é um exame radiológico para identificar doenças das glândulas salivares, avaliando-se a anatomia dos ductos salivares. É realizada por meio da cateterização do ducto da parótida ou das glândulas submandibulares com a injeção do contraste. Observa-se, então, a arquitetura ductal via radiografia ou tomografia computadorizada. É considerada sugestiva de SSp a presença de sialectasias difusas (padrão pontilhado, cavitário ou destrutivo), sem evidência de obstrução nos ductos maiores[1,2].

Biópsia e aspectos histopatológicos das glândulas salivares menores

As glândulas salivares parecem exercer um papel central na fisiopatologia da SSp, ou seja, não apenas representam um foco de lesão, mas parecem ter um papel no desencadeamento da doença. Assim, alguns autores consideram a doença como uma "epitelite glandular autoimune"[39]. O principal achado morfológico que reforça essa linha de pensamento é a presença de agregados de leucócitos mononucleares ao redor dos ductos e ácinos[39]. Esse achado, aliado a conceitos modernos sobre a patogenia da doença, alçaram a biópsia das glândulas salivares menores a um patamar importante na elaboração diagnóstica. É consenso na literatura a realização da biópsia para diagnose nas glândulas salivares labiais (mucosas ou menores). Esse procedimento faz parte dos critérios de classificação da SSp[2,11]. O procedimento também é útil para a exclusão de outras condições passíveis de causar xerostomia[2].

O aspecto mais característico do acometimento das glândulas salivares labiais na SSp, de acordo com o *American College of Rheumatology*, é a infiltração linfocítica focal progressiva[11]. Um foco típico consiste, por definição, em pelo menos 50 leucócitos mononucleares por 4 mm^2, predominantemente linfócitos, que agridem o parênquima glandular, sobretudo o epitélio dos ductos intralobulares[2,11]. Plasmócitos e macrófagos também podem estar presentes. Sugere-se como um critério de classificação a presença de pelo menos um foco (escore focal ≥ 1)[2,11].

Além da presença dos focos de infiltração linfomononuclear, a inflamação crônica que acomete as glândulas salivares pode assumir padrão difuso, acompanhada de focos de degeneração glandular, atrofia acinar, hiperplasia ductal, fibrose e infiltração adiposa do lóbulo glandular. Nas fases finais da doença, pequenas ilhas de células mioepiteliais de permeio a áreas de fibrose podem ser encontradas. O procedimento de biópsia e os aspectos histopatológicos da doença nas glândulas salivares menores estão ilustrados na Figura 7. Citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento celular secretados por componentes epiteliais e células adiposas parecem alimentar a reação autoimune, aprofundando o quadro de destruição glandular pelas células inflamatórias[40].

Exames laboratoriais gerais

Pacientes com SSp podem apresentar anemia de doença crônica, anemia por hemodiluição decorrente de hipergamaglobulinemia e, raramente, anemia hemolítica autoimune e aplasia da série vermelha[18,41]. Leucopenia menor que 4.000/mm^3 está presente em 30% dos pacien-

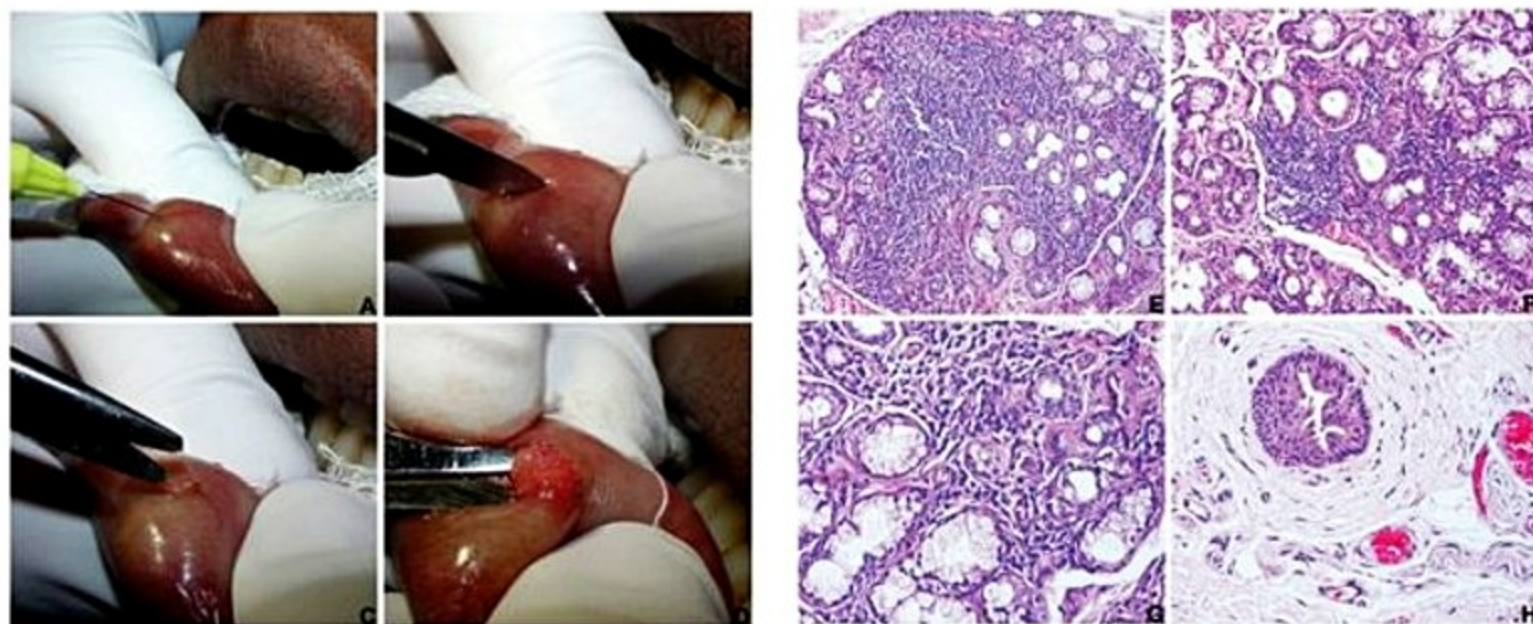



Figura 7. A-D. Sequência do procedimento de biópsia das glândulas salivares labiais. A. Anestesia local. B. Incisão com lâmina de bisturi no 15. C. Divulsão da submucosa. D. Exposição dos lóbulos glandulares. E-H. Aspectos histopatológicos da glândula salivar na síndrome de Sjögren primária. E. Sialadenite crônica intensa com destruição do parênquima do lóbulo glandular (hematoxilina e eosina, aumento original x40). F. Sialadenite linfomononuclear: representação de foco com mais de 50 linfócitos por 4 mm^2 de parênquima glandular (hematoxilina e eosina, aumento original x100). G. Sialadenite linfomononuclear: detalhe de foco com mais de 50 linfócitos por 4 mm^2 de parênquima glandular, com agressão e destruição do epitélio ductal (hematoxilina e eosina, aumento original x400). H. Fase avançada da destruição glandular na síndrome de Sjögren primária: fibrose e hiperplasia glandular focal (hematoxilina e eosina, aumento original x200).

tes. Há relatos de plaquetopenia autoimune e plaquetopenia associada à purpura trombocitopênica trombótica[42]. Hipergamaglobulinemia policlonal é frequente[1].

Autoanticorpos séricos

Vários autoanticorpos não órgão-específicos apresentam relevância clínica, auxiliando no diagnóstico da SSp e também com implicações prognósticas. Os anticorpos antinucleares (ANA) podem ser detectados em cerca de 70% dos pacientes com SSp, mais comumente com padrão de imunofluorescência indireta nuclear pontilhado fino e associados com a presença dos anticorpos anti-Ro (SS-A)/anti-La (SS-B)[7]. Esses últimos, apesar de não específicos, são os autoanticorpos mais comuns nos pacientes com SSp (presentes em cerca de 60 a 90% e 30 a 60% dos casos, respectivamente, dependendo da técnica empregada para a detecção) e constituem um dos principais critérios propostos para o diagnóstico dessa síndrome[2,11]. Além disso, os anticorpos anti-Ro (SS-A)/anti-La (SSB) são associados com maior prevalência de manifestações sistêmicas e maior intensidade do infiltrado linfocítico em glândulas salivares[7].

O fator reumatoide (FR), detectado em cerca de 40 a 50% dos pacientes com SSp, também foi associado à gravidade da lesão das glândulas salivares[7]. Crioglobulinas são encontradas em aproximadamente 20% dos pacientes, os quais apresentam maior frequência de manifestações sistêmicas, particularmente vasculite e maior risco de desenvolvimento de linfoma[21].

Por sua vez, anticorpos dirigidos à alfa-fodrina, uma das proteínas constituintes do citoesqueleto e com importante papel no processo de secreção exócrina, não são específicos para o diagnóstico de SSp[43], mas foram associados a maior grau de infiltração linfocítica das glândulas salivares[7].

Os anticorpos antifosfolípides – anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (aL) ou ambos – também podem ser detectados nos soros de cerca de 14% dos pacientes com SSp, sendo rara a ocorrência da síndrome antifosfolípide nesses pacientes[44,45].

Autoanticorpos órgão-específicos também podem ser detectados nos soros dos pacientes com SSp (ver a seção Acometimentos gastrointestinal, hepático e tireoidiano).

Critérios de classificação da SSp

Em virtude da complexidade da SSp, desde a década de 1960, cerca de 11 recomendações para inclusão de critérios de classificação foram propostas. Uma das classificações mais recentes da SSp foi revisada em 2002 e consiste nos critérios do Consenso do Grupo Americano-Europeu[2] (Quadro 1). Essa classificação tem sido adotada pela maioria dos estudos publicados, tendo sido citada mais de 1.500 vezes na literatura indexada.

Em 2012, o *American College of Rheumatology* endossou um novo grupo de critérios para a classificação da doença proposto pela *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance* (SICCA)[11]. Esses critérios estão centrados em três alterações centrais: a ceratoconjuntivite, a sialoadenite e os fatores sorológicos (Quadro 2).

A comparação entre as duas formas de classificação mostra que nenhum sistema é absoluto para a classificação da doença. Ambos têm problemas na sensibilidade e na especificidade dos critérios, pois estes dependem ainda de considerações subjetivas e da experiência clínica do avaliador. Isso se deve, pelo menos em parte, ao desconhecimento dos mecanismos da doença.

Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos histopatológicos diferenciais mais importantes são o envelhecimento glandular, que gradativamente proporciona a substituição do parênquima das glândulas salivares por tecido adiposo, e as fases finais da alteração dessas glândulas na SSp, nas quais podem ser observadas fibrose e substituição adiposa da glândula. Outras doenças autoimunes, como a doença de Mikulicz, podem causar sialadenite crônica predominantemente linfocitária, levando a xerostomia e parotidite. No caso da doença de Mikulicz, a principal característica diferencial é a identificação da expressão de IgG4 (imuno-histoquímica). O lúpus eritematoso (LE) é doença que pode cursar com síndrome de Sjögren secundária, na qual a principal alteração das glândulas salivares consiste de espessamento da membrana basal periductal e periacinar, o que, provavelmente, altera a troca de água no parênquima glandular, gerando a xerostomia[46].

A poliartrite da SSp diferencia-se da artrite reumatoide (AR), a qual apresenta caráter erosivo. Contudo, na fase inicial da AR, em que ainda não estão presentes as lesões erosivas, pode ser difícil o diagnóstico diferencial

Quadro 2. Critérios de classificação para a síndrome de Sjögren (SS) – American College of Rheumatology (ACR)[11]

Indivíduos com sinais/sintomas sugestivos de SSp que apresentem pelo menos 2 dos 3 critérios abaixo:

1. Presença de anti-Ro (SSA) e/ou anti-La (SSB) ou [fator reumatoide positivo e ANA ≥ 1/320]
2. Biópsia de glândula salivar menor evidenciando sialoadenite linfocítica focal com escore ≥ 1 foco/4 mm²
3. Ceratoconjuntivite *sicca* com escore de coloração ocular ≥ 3 (presumindo que o paciente não esteja em uso diário de colírio para glaucoma e não realizou cirurgia em córnea ou pálpebras nos últimos 5 anos)

Deve ser excluído diagnóstico prévio das seguintes condições, que possuem características clínicas sobrepostas ou interferência nos testes diagnósticos:

1. História de radioterapia de cabeça ou pescoço
2. Infecção pelo vírus da hepatite C
3. Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
4. Sarcoidose
5. Amiloidose
6. Doença do enxerto *versus* hospedeiro
7. Doença fibrosante relacionada à IgG4

ANA = anticorpos antinucleares.

com a SSp. Nesse aspecto, a presença dos anticorpos anti-Ro (SS-A)/ anti-La (SS-B) é mais característica da SSp[7,17].

As manifestações sistêmicas da SSp também apresentam vários diagnósticos diferenciais. Entre os principais diagnósticos diferenciais da vasculite na SSp, estão as causas infecciosas, como endocardite e hepatite, em particular a hepatite C, que pode simular a SSp, inclusive podendo causar a síndrome *sicca*[10].

O acometimento respiratório faz diagnóstico diferencial com os quadros infecciosos pulmonares, além de outras patologias do trato respiratório, incluindo bronquite, bronquiectasia, bronquiolite, pneumonite intersticial e fibrose pulmonar[16,20].

Ao avaliar o caso de um paciente com SSp com manifestações clínicas sugestivas de envolvimento do SNC, é preciso estar atento para o diagnóstico diferencial, especialmente com doenças infecciosas (encefalomielite e abscessos), distúrbios hidroeletrolíticos, lesões neoplásicas (linfoma, glioma e metástases), leucoencefalopatia multifocal progressiva e outras doenças autoimunes (como EM, neuromielite óptica e LES)[31]. A SSp foi diagnosticada em séries de pacientes com EM em frequências bastante variáveis, de 0,9 a 16,7%, e também pode mimetizar o quadro clínico de EM; o diagnóstico diferencial entre essas duas doenças é, muitas vezes, desafiador, especialmente nas apresentações clínicas iniciais[47]. Algumas características laboratoriais e de imagem apresentadas anteriormente podem ser úteis no diagnóstico diferencial entre essas duas condições clínicas. Outro importante diagnóstico diferencial com relação ao SNC é o LES, uma vez que a SSp secundária ocorre em até 15% dos pacientes com LES[2].

Tratamento

O tratamento das manifestações glandulares é basicamente sintomático, compondo-se de orientações gerais para se evitar o ressecamento das mucosas, lubrificação destas com saliva e lágrimas artificiais (tratamento substitutivo) e a estimulação da secreção glandular por meio da administração por via oral dos agonistas dos receptores muscarínicos, pilocarpina e cevimelina, os quais, no entanto, podem levar a vários efeitos adversos, que serão apresentados a seguir[48]. Além disso, tais abordagens não apresentam impacto sobre a evolução da doença. Quanto ao tratamento das manifestações sistêmicas, apesar de vários fármacos serem empregados, como a prednisona, os antimaláricos e os imunossupressores, a evidência para a utilização provém basicamente de estudos abertos e séries de casos, com poucos estudos controlados e com pequeno número de pacientes[48,49]. Mais recentemente, estudos controlados mostraram a eficácia do agente biológico rituximabe, anticorpo quimérico anti-CD20, para o tratamento das manifestações sistêmicas, particularmente a artrite, a vasculite cutânea e a polineuropatia periférica[50]. Contudo, constitui ainda um desafio para o clínico o alívio da queixa de xerostomia.

Tratamento da síndrome *sicca*

Medidas gerais

As medidas gerais listadas a seguir são importantes para evitar o ressecamento das mucosas e as complicações da síndrome *sicca*: evitar ambientes secos; utilizar umidificadores; usar óculos para proteção contra o sol e o vento; não fumar; ingerir líquidos em abundância; evitar doces; evitar sabonetes com perfumes e álcool, pois dissolvem o manto lipídico que naturalmente protege a pele, sendo recomendados sabonetes a base de aveia; evitar fármacos que causem xeroftalmia e xerostomia, como anticolinérgicos, anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos, ansiolíticos, antiparkinsonianos, antipsicóticos, diuréticos, clonidina etc.; nos casos de xeroftalmia moderada a grave, está contraindicado o uso de lentes de contato; chupar pastilhas sem açúcar; cuidados com a higiene oral, utilizando pasta dental fluorada e escova suave ou ultrassuave e fazer visitas regulares ao dentista; utilizar cremes hidratantes labiais e corporais com filtro solar; evitar a secura ocular noturna com compressas umedecidas; fazer lavagens nasais com soro fisiológico; fazer visitas regulares ao ginecologista[51].

Tratamento substitutivo

O tratamento substitutivo consiste em promover a lubrificação da superfície ocular por meio de lágrimas artificiais. As lágrimas artificiais são soluções aquosas ou géis cuja função é repor o filme lacrimal ausente ou insuficiente sobre a superfície ocular. O uso de lágrimas artificiais, soluções aquosas durante o dia e géis à noite, pode melhorar os sintomas oculares. As diversas preparações de lágrimas artificiais apresentam em suas fórmulas substâncias hidratantes e conservantes. Os hidratantes mais utilizados são os compostos de celulose (metilcelulose e hipromelose) e o hialuronato sódico. Os conservantes são incluídos nas lágrimas artificiais para evitar a contaminação por agentes microbianos, porém, com o uso prolongado, podem causar irritação. Dessa forma, se o paciente necessitar de mais de 4 gotas ao dia em cada olho, são recomendadas as preparações sem conservantes. As lágrimas artificiais sem conservantes são apresentadas na forma de flaconetes plásticos (dose única) a serem aplicados várias vezes ao dia conforme a necessidade do paciente e que, uma vez abertos, não devem ser reutilizados[51]. As lágrimas artificiais foram eficazes em estudos clínicos randomizados controlados para o alívio do olho seco, devendo, portanto, ser sempre utilizadas[49,52]. Estudos clínicos não controlados têm mostrado benefícios com o uso de lágrimas produzidas a partir de soro autólogo em pacientes com SSp, sendo útil principalmente nos pacientes com intolerância às lágrimas artificiais[52]. A saliva artificial, solução com carmelose sódica, pode ser empregada como substitutivo da saliva. Pode ser apresentada na forma de *spray* e deve ser aplicada na cavidade oral várias vezes ao dia (até cerca de 8 vezes ao dia)[51]. A eficácia da saliva artificial no alívio da xerostomia foi mos-

trada em estudos clínicos randomizados controlados[49]. Também podem ser utilizados géis lubrificantes orais.

Ciclosporina A tópica

Estudos randomizados placebo-controlados mostraram a eficácia da ciclosporina A tópica na concentração de 0,05%, 2 vezes ao dia, no controle dos sintomas de olho seco, sendo aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA). Esse fármaco diminui a expressão da interleucina-2 nos linfócitos T *helper* e, consequentemente, inibe a proliferação dessas células. O efeito adverso mais comum é o ardor ocular (17%). A ciclosporina tópica não deve ser utilizada em casos com infecção ocular ativa e não há evidência de segurança em pacientes com história de ceratite herpética[49,52].

Corticosteroides tópicos

Não devem ser utilizados para o tratamento de longo prazo da ceratoconjuntivite *sicca*, em razão dos efeitos adversos de infecção ocular, catarata e glaucoma[51,52].

Tratamento secretor

A secreção das glândulas exócrinas, incluindo as lacrimais e salivares, é estimulada pela acetilcolina por meio dos receptores muscarínicos M3. Dessa forma, foi avaliada em estudos clínicos a eficácia dos agentes secretagogos no alívio da xeroftalmia e da xerostomia em pacientes com SSp. Esses fármacos, a pilocarpina e a cevimelina, são agentes parassimpaticomiméticos que agem estimulando os receptores muscarínicos. Ambos os fármacos foram aprovados pela FDA[48,51]. Contudo, outros receptores muscarínicos presentes em diferentes órgãos, como os receptores M2 no coração e nas vias aéreas, são estimulados, levando a vários efeitos adversos, como sudorese, calafrios, lacrimejamento, turvação visual, dor ocular, aumento da salivação, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, aumento da frequência urinária, *flushing* (vasodilatação), hipertensão, palpitações, cefaleia, tontura e síndrome gripal. Tais efeitos são dependentes da dose empregada, por isso recomenda-se iniciar o tratamento com doses menores. Em estudos randomizados placebo-controlados, a pilocarpina na dose de 5 mg por via oral de 2 a 4 vezes ao dia melhorou efetivamente os sintomas de olho e boca secos decorrentes da SSp. As contraindicações são doenças cardiovascular, renal ou hepática clinicamente significativas, asma não controlada e outras doenças que possam piorar com os agonistas colinérgicos, como o glaucoma de ângulo estreito e a irite aguda[48,51]. A cevimelina é outro agonista dos receptores muscarínicos M3, com ação mais potente e duradoura que a pilocarpina. A cevimelina na dose de 30 mg por via oral 3 vezes ao dia foi eficaz no alívio da xeroftalmia e xerostomia decorrentes da SSp. Por ser mais específica para os receptores muscarínicos M3, apresenta menos efeitos adversos que a pilocarpina. No entanto, náuseas e diarreia são mais frequentes com a cevimelina do que com a pilocarpina[48,51].

Outras opções terapêuticas

O ácido gamalinoleico e o seu precursor, ácido linoleico, são ácidos graxos essenciais encontrados em sementes oleaginosas, como a semente de linhaça. Em estudo randomizado e duplo-cego controlado com 15 mg de ácido gamalinoleico e 112 mg de ácido linoleico (quantidades encontradas em cápsulas de 500 mg de óleo de linhaça) 2 vezes ao dia para o tratamento da SSp, houve melhora significativa da xeroftalmia. Contudo, existem resultados divergentes na literatura[52]. A N-acetilcisteína, um mucolítico administrado por via oral, pode melhorar os sintomas de boca seca, mas sem aumentar a secreção salivar. A acetilcisteína a 10% também pode ser utilizada na forma de colírio[51]. No caso de olho seco refratário, pode associar-se às medidas clínicas o tratamento de oclusão dos ductos lacrimais com plugues[52].

Tratamento das manifestações sistêmicas

As evidências para o tratamento das manifestações sistêmicas da SSp provêm principalmente de estudos retrospectivos abertos e séries de casos, existindo poucos estudos prospectivos controlados. Por meio de revisões sistemáticas da literatura, a hidroxicloroquina tem sido proposta para o controle das manifestações musculoesqueléticas, como artralgias, mialgias e fadiga, e a hidroxicloroquina e o metotrexato, para a artrite[48,49]. Os anti-inflamatórios não hormonais e os glicocorticoides também podem ser associados[48,49].

Já o tratamento da pneumonite intersticial é feito principalmente com os glicocorticoides em associação a um agente imunossupressor, como a azatioprina, o micofenolato mofetil, a ciclosporina ou a ciclofosfamida[48,49]. Nos casos de artrite ou pneumonite refratários a esses regimes terapêuticos, é recomendado o uso do rituximabe[48,49].

A base da terapia sistêmica para a vasculite secundária a uma condição autoimune consiste em doses elevadas de glicocorticoides e ciclofosfamida em esquema de pulsoterapia mensal. Esse regime tem sido utilizado na vasculite sistêmica associada à SSp[48,49]. Uma vez que o tratamento de indução com ciclofosfamida for concluído, a azatioprina ou o micofenolato mofetil podem ser utilizados para a terapia de manutenção e para permitir a redução gradual dos glicocorticoides. Quanto ao uso do rituximabe na SSp, dados de estudos não controlados e séries de casos o indicam como a primeira escolha nos casos refratários aos imunossupressores tradicionais, especialmente nos acometimentos sistêmicos, na vasculite cutânea associada à crioglobulinemia e no envolvimento neurológico periférico[50].

O tratamento com glicocorticoides tem sido utilizado como primeira linha terapêutica em pacientes com SSp e envolvimento renal, uma vez que uma boa resposta ao tratamento precoce foi relatada[24]. Os imunossupressores devem ser prescritos levando-se em conta os resultados da biópsia renal, bem como as comorbidades. Entre as opções terapêuticas relatadas como efetivas em relatos e séries de casos para o controle das manifestações decor-

rentes do envolvimento glomerular, estão a ciclofosfamida, o micofenolato mofetil e o rituximabe[24,49]. Além disso, a suplementação em longo prazo com bicarbonato de sódio e/ou outros eletrólitos deve ser iniciada na maioria dos pacientes com acidose tubular renal, para se evitar complicações com risco de morte[25,49].

Quanto ao tratamento do acometimento do SNP na SSp, vale ressaltar que as evidências provêm principalmente de relatos e séries de casos[32]. A terapêutica com glicocorticoides em altas doses, azatioprina, ciclofosfamida e até mesmo plasmaférese tem mostrado resultados apenas moderados[32]. Em recente revisão da literatura sobre o tratamento da SSp, Ramos-Casals *et al.* colocam que o tratamento do acometimento do SNP geralmente é iniciado o uso de glicocorticoides em altas doses em combinação com os imunossupressores, como a ciclofosfamida, a azatioprina ou o micofenolato mofetil e, não havendo resposta clínica, deve ser introduzido o rituximabe[49].

Em razão da raridade e da gravidade do envolvimento do SNC na SSp, não há um consenso estabelecido para a abordagem terapêutica. A realização de pulsoterapia com metilprednisolona, seguida de manutenção com ciclofosfamida intravenosa mensalmente e prednisona oral diariamente, apresenta eficácia e segurança na melhora das manifestações neurológicas do SNC, com evidência baseada em relatos e séries de casos[31,32]. O rituximabe parece não ser eficaz na maioria dos casos de acometimento do SNC na SSp, porém são necessários mais estudos nessa área[49].

Índice de atividade da doença

Apenas recentemente, foi publicado o primeiro consenso sobre um escore de atividade de doença para a SSp proposto pela EULAR[53]. Esse instrumento é composto pela análise de 12 "domínios" referentes aos diferentes acometimentos sistêmicos da SSp, para cada um desses "domínios", foram estabelecidos critérios para a caracterização da atividade orgânica. Tal escore, obtido por meio da somatória dos valores atribuídos a cada domínio, tem sido empregado em estudos clínicos[53].

Considerações finais

A síndrome de Sjögren primária é uma doença autoimune que deve ser sempre considerada na avaliação de pacientes com sintomas de síndrome *sicca*, evitando-se assim o subdiagnóstico. Similarmente, o diagnóstico dos possíveis acometimentos orgânicos dessa doença deve ser realizado precocemente, de modo a propiciar ao paciente melhores resultados clínicos e melhor qualidade de vida. Nesse aspecto, salienta-se que o risco de desenvolvimento de linfoma é um aspecto importante a ser considerado no manejo clínico dos pacientes com SSp. Vale enfatizar também que os pacientes com vasculite, acometimentos pulmonar, neurológico ou linfoma apresentam pior prognóstico[16,21,33].

Referências bibliográficas

1. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. CMAJ. 2014;186:E579-E586.
2. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002;61:554-8.
3. Pasoto SG, Ribeiro AC, Bonfa E. Update on infections and vaccinations in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2014;26:528-37.
4. Fox RI, Adamson TC 3rd, Fong S, Young C, Howell FV. Characterization of the phenotype and function of lymphocytes infiltrating the salivary gland in patients with primary Sjogren syndrome. Diagn Immunol. 1983;1:233-9.
5. Chiorini JA, Cihakova D, Ouellette CE, Caturegli P. Sjögren syndrome: advances in the pathogenesis from animal models. J Autoimmun. 2009;33:190-6.
6. Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2009;21:465-70.
7. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome – Study of autoantigens and autoantibodies. Clinic Rev Allerg Immunol. 2007;32:238-51.
8. Mariette X, Gozlan J, Clerc D, Bisson M, Morinet F. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren`s syndrome. Am J Med. 1991;90:286-94.
9. Pasoto SG, Natalino RR, Chakkour HP, Viana V dos S, Bueno C, Leon EP *et al.* EBV reactivation serological profile in primary Sjögren's syndrome: an underlying trigger of active articular involvement? Rheumatol Int. 2013;33:1149-57.
10. Ramos-Casals M, Muñoz S, Zerón PB. Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome: trigger or mimic? Rheum Dis Clin N Am. 2008;34:869-84.
11. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H *et al.* American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64:475-87.
12. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R *et al.* Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine. 2002;81:270-80.
13. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. Scand J Rheumatol. 2004;33:39-43.
14. Sánchez-Guerrero J, Pérez-Dosal MR, Cárdenas-Velázquez F, Pérez-Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE *et al.* Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. Rheumatology. 2005;44:235-40.
15. Segal B, Bowman SJ, Fox PC, Vivino FB, Murukutla N, Brodscholl J *et al.* Primary Sjögren's syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:46.
16. Ienopoli S, Carsons SE. Extraglandular manifestations of primary Sjögren's syndrome. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am. 2014;26:91-9.
17. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, Lalloué F, Petit D, Ly K *et al.* Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. Rheumatology (Oxford). 2010;49:1164-72.
18. Cavazzana I, Ceribelli A, Franceschini F, Cattaneo R. Unusual association between pure red cell aplasia and primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2007;25:309-11.
19. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G *et al.* Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. Medicine (Baltimore). 2004;83:96-106.
20. Stojan G, Baer AN, Danoff SK. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13:354-60.
21. Turner MD. Salivary gland disease in Sjögren's syndrome. Sialoadenitis to lymphoma. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am. 2014;26:75-81.
22. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. Medicine (Baltimore). 2000;79:241-9.
23. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I *et al.* Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:2328-36.
24. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, Fervenza FC, Matteson EL, Donadio JV *et al.* Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:1423-31.
25. Yılmaz H, Kaya M, Özbek M, ÜUreten K, Safa Yıldırım. Hypokalemic periodic paralysis in Sjogren's syndrome secondary to distal renal tubular acidosis. Rheumatol Int. 2013;33:1879-82.
26. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. J Clin Gastroenterol. 2012;46:25-30.
27. Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2005;64:1062-64.
28. Nardi N, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Aguiló S, Cervera R, Ingelmo M *et al.* Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in prima-

ry Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical significance in 335 patients. Clin Rheumatol. 2006;25:341-6.

29. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A *et al.* Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjögren's syndrome. Am J Gastroenterol. 1999;94:1042-46.
30. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. Curr Opin Neurol. 2010;23:509-13.
31. Tobón GJ, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, Youinou P. Neurological disorders in primary Sjögren's syndrome. Autoimmune Dis. 2012;2012:645967.
32. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D *et al.* Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. Medicine (Baltimore). 2004;83:280-91.
33. Brito-Zerón P, Akasbi M, Bosch X, Bové A, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C *et al.* Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2013;31:103-10.
34. Massara A, Bonazza S, Castellino G, Caniatti L, Trotta F, Borrelli M *et al.* Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable--clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. Rheumatology (Oxford). 2010;49:1540-49.
35. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, Pontecorvo S, Marianetti M, Vento C *et al.* Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: a focus on central nervous system. PLoS One. 2014;9:e84605.
36. Bourahoui A, De Seze J, Guttierez R, Onraed B, Hennache B, Ferriby D *et al.* CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. Eur J Neurol. 2004;11:525-9.
37. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2005;165:2337-44.
38. de Azevedo BB, Bussoloti Filho I. Evaluation of sialometry and minor salivary gland biopsy in classification of Sjögren's Syndrome patients. Braz J Otorhinolaryngol. 2005;71:346-54.
39. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2013;9:273-85.
40. Reksten TR, Jonsson MV. Sjogren's syndrome: an update on epidemiology and current insights on pathophysiology. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. 2014;26:1-12.
41. Assimakopoulos SF, Michalopoulou S, Melachrinou M, Giannakoulas N, Papakonstantinou C, Lekkou A *et al.* Primary Sjögren syndrome complicated by autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia. Am J Med Sci. 2007;334:493-6.
42. Toumeh A, Josh N, Narwal R, Assaly R. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura associated with primary Sjogren syndrome treated with rituximab: a case report. Am J Ther. 2014;21:e56-e60.
43. Locht H, Pelck R, Manthorpe R. Diagnostic and prognostic significance of measuring antibodies to alpha-fodrin compared to anti-Ro-52, and anti-Ro-60, and anti-La in primary Sjögren's syndrome. J Rheumatol. 2008;35:845-9.
44. Fauchais A-L, Lambert M, Launay D, Michon-Pasturel U, Queyrel V, Nguyen N *et al.* Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 74 patients. Lupus. 2004;13:245-8.
45. Pasoto SG, Chakkour HP, Natalino RR, Viana VS, Bueno C, Lianza AC *et al.* Lupus anticoagulant: a marker for stroke and venous thrombosis in primary Sjögren's syndrome. Clin Rheumatol. 2012;31:1331-8.
46. Fernandes JD, Nico MM, Aoki V, Bologna S, Romiti R, Levy-Neto M *et al.* Xerostomia in Sjögren's syndrome and lupus erythematosus: a comparative histological and immunofluorescence study of minor salivary glands alterations. J Cutan Pathol. 2010;37:432-8.
47. Eckstein C, Saidha S, Levy M. A differential diagnosis of central nervous system demyelination: beyond multiple sclerosis. J Neurol. 2012;259:801-16.
48. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. JAMA. 2010;304:452-60.
49. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. Nat Rev Rheumatol. 2012;8:399-411.
50. Bowman S, Barone F. Biologic treatments in Sjögren's syndrome. Presse Med. 2012;41:e495-e509.
51. Pasoto SG. Tratamento da síndrome *sicca* decorrente da síndrome de Sjögren. In: Fuller R. Reumamecum 2014-2015. 2.ed. Permanyer Brasil, 2014. p.197-204.
52. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. Ophthalmology. 2011;118:1242-52.
53. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E *et al.* EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2010;69:1103-09.

Classificação das Vasculites e Vasculites Predominantemente de Pequenos Vasos

18

Samuel Katsuyuki Shinjo
Mauricio Levy Neto
Ana Luisa Garcia Calich
Rosa Maria Rodrigues Pereira

SUMÁRIO

Classificação das vasculites sistêmicas

As vasculites sistêmicas são doenças caracterizadas por um processo inflamatório de vasos sanguíneos. E podem ser caracterizadas em:

1. Primárias ou idiopáticas: quando a causa não é identificada.
2. Secundárias: quando surge na vigência de doenças sistêmicas autoimunes, infecciosas ou neoplásicas.
3. Pseudovasculites: condições clínicas que podem mimetizar quadros de vasculites; portanto, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial entre as vasculites sistêmicas (p. ex., aterosclerose, displasia fibromuscular, amiloidose, êmbolo de colesterol, feocromocitoma, síndrome de hiperviscosidade etc.).

De um modo geral, as vasculites sistêmicas acometem vários tecidos e/ou órgãos. Entretanto, as manifestações podem ser limitadas a um único órgão, como nas vasculites exclusivamente cutâneas ou nas formas isoladas de sistema nervoso central.

As vasculites sistêmicas podem ser classificadas de acordo com o calibre dos vasos habitualmente acometidos (Quadro 1). Cada uma delas apresenta características demográficas, clínicas, laboratoriais e histopatológicas peculiares.

Quadro 1. Classificação das vasculites sistêmicas primárias, de acordo com o calibre dos vasos habitualmente acometidos

Calibre dos vasos	Doença
Grande	Arterite de Takayasu
	Arterite de células gigantes
Médio	Poliarterite nodosa
	Doença de Kawasaki
Pequeno	ANCA associado:
	Granulomatose com poliangeíte (granulomatose de Wegener)
	Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (síndrome de Churg-Strauss)
	Poliangeíte microscópica
	Vasculite por IgA (púrpura de Henoch-Schöenlein)
	Vasculite crioglobulinêmica
	Doença por antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture)
	Síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica (síndrome de McDuffie)

ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilos.

Vasculites sistêmicas predominantemente de pequenos vasos

Vasculite por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)

A vasculite por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein) é uma vasculite sistêmica que acomete predominantemente vasos de pequenos calibres. É caracterizada pela presença de púrpuras palpáveis não trombocitopênicas, artralgia ou artrite, dor abdominal e acometimento renal (hematúria/proteinúria)[1-4].

Epidemiologia

A vasculite por IgA ocorre principalmente entre 3 e 8 anos de idade. A incidência anual é de 13 a 20 casos/100 mil indivíduos com idade menor que 17 anos. Ocorre em uma frequência maior em sexo masculino (1,2 a 1,8 homens:1 mulheres), sendo menos comum em crianças negras quando comparadas com brancas ou asiáticas[1-4].

Em metade dos casos, a vasculite por IgA é precedida por infecção de vias aéreas superiores.

Patogênese

A patogênese continua sendo desconhecida. Entretanto, acredita-se que a vasculite por IgA seja uma afecção imunomediada associada ao depósito de IgA. O achado histológico característico é uma vasculite leucocitoclástica, com presença de restos de neutrófilos, acompanhada de depósitos de imunocomplexos contendo IgA nos órgãos afetados. A biópsia de pele das lesões purpúricas demonstra o envolvimento de pequenos vasos (capilares, vênulas e arteríolas) na derme papilar. Existe predomínio de neutrófilos e monócitos no infiltrado inflamatório e a imunofluorescência demonstra depósitos de IgA, C3 e fibrina na parede dos vasos envolvidos.

Quadro clínico

As manifestações clássicas da doença são: púrpura palpável (sem uma causa aparente), artralgia ou artrite, angina abdominal e acometimento renal[4].

Estas manifestações clínicas podem ocorrer no curso de dias a semanas e podem variar na ordem de surgimento das complicações.

A doença tende a ser, em geral, autolimitada, com a resolução completa em até 6 a 8 semanas.

Manifestação cutânea

Todos os pacientes desenvolvem púrpura palpável. No entanto, a clássica lesão de pele da vasculite por IgA não é a apresentação inicial em um quarto das crianças afetadas. Deste modo, pode ser difícil fazer o diagnóstico de vasculite por IgA antes do aparecimento da manifestação cutânea em pacientes com clínica inicial somente de dor abdominal ou acometimento articular.

A manifestação cutânea geralmente se inicia com eritema ou urticária, evoluindo para púrpura palpável, petéquias ou equimoses. Classicamente, apresenta uma distribuição simétrica, localizada em áreas dependentes de gravidade ou pressão, como membros inferiores. Em adultos, a púrpura pode ser necrótica ou hemorrágica em um terço dos casos. As lesões desaparecem gradual e espontaneamente em menos de 2 semanas.

Artralgia/artrite

Ocorrem em dois terços dos pacientes. Geralmente são migratórias ou transitórias, oligoarticulares e não deformantes, comprometendo principalmente joelhos ou tornozelos. O quadro de artrite é extremamente raro.

Sintomas gastrointestinais

Aparecem em 60% das crianças. As manifestações podem ser leves, como náusea, vômitos, dor abdominal em cólica e íleo paralítico transitório, ou com comprometimento mais grave, como hemorragia gastrointestinal, isquemia ou necrose intestinal, intussuscepção intestinal e perfuração intestinal. O envolvimento intestinal classicamente ocorre dentro de 1 semana após o aparecimento da lesão cutânea, embora intervalos maiores (semanas a meses) já tenham sido descritos. Em alguns casos, pode anteceder o aparecimento da púrpura.

Doença renal

Ocorre em 45 a 85% nos diversos estudos e pode se manifestar como hematúria microscópica transitória (achado mais sensível e precoce), até glomerulonefrite rapidamente progressiva e insuficiência renal. Proteinúria com valores compatíveis com síndrome nefrótica e hipertensão arterial são raras, podendo evoluir para a insuficiência renal crônica em 15% dos casos.

Em adultos, o prognóstico de doença renal é pior, com até 13% dos pacientes evoluindo para insuficiência renal crônica, enquanto menos de 1% das crianças desenvolve esta complicação.

O achado histopatológico renal típico é glomerulonefrite focal e segmentar com depósitos de IgA[5].

Outras manifestações sistêmicas

Outras manifestações clínicas mais raras podem ocorrer, como envolvimento escrotal (edema, dor), complicações do sistema nervoso central e periférico (cefaleia, convulsões, déficit neurológico focal, ataxia, hemorragia intracerebral, neuropatia central e periférica), manifestação ocular (ceratite, uveíte), envolvimento do trato respiratório (alteração da capacidade de difusão pulmonar, alterações intersticiais e hemorragia pulmonar).

Exames complementares

Níveis séricos elevados de IgA podem ser encontrados em 50 a 70% dos pacientes com vasculite por IgA. O nível sérico das frações do complemento (C3 e C4) está normal.

A demonstração da contagem de plaquetas e estudos de coagulação (tempo de protrombina) normais é fundamental para distinguir a vasculite por IgA de outras doenças purpúricas.

O exame de urina deve ser realizado em todos os pacientes e os achados indicam o grau de envolvimento renal: hematúria, leucocitúria e proteinúria. A creatinina sérica deve ser realizada nos pacientes com envolvimento renal, principalmente nos adultos.

Diagnóstico

O diagnóstico de vasculite por IgA pode ser feito com base nos critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia de 1990. Para tanto, são necessários pelo

menos dois dos seguintes parâmetros: púrpura palpável não trombocitopênica, idade no início da doença ≤ 20 anos, angina intestinal, biópsia com evidência de granulócitos em parede vascular (sensibilidade de 87% e especificidade de 88%). São critérios que podem ser utilizados em população pediátrica, porém não são apropriadas em indivíduos adultos. Além disto, estes critérios não são suficientemente sensíveis para distinguir de outras formas de vasculites encontradas em adultos, como a vasculite crioglobulinêmica e poliangeíte microscópica[6].

Em 2006, o Critério de Consenso Pediátrico para Classificação de Vasculites[6] foi desenvolvido e parâmetros foram estabelecidos para a classificação da vasculite por IgA, conforme mostra o Quadro 2.

Tratamento

Para casos leves com quadro de febre e acometimento articular, podem-se utilizar analgésicos comuns e anti-inflamatórios não hormonais. Entretanto, estas últimas medicações devem ser evitadas em pacientes com manifestações renais (insuficiência renal) e gastrointestinais (sangramento).

Envolvimento renal. Embora não haja estudos prospectivos, controlados e randomizados, tem sido preconizado o uso de glicocorticoides e, como poupadores destes, diversos imunossupressores (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetila)[7].

Lesões cutâneas (púrpuras), acometimento articular e sintomas gastrointestinais. É preconizado uso de glicocorticoides, porque diminuíram a prevalência de duração e extensão das púrpuras, artralgias e sintomas gastrointestinais[8].

Quadro 2. Critério de Consenso Pediátrico para Classificação de Vasculites[6]
Púrpura (sem trombocitopenia ou coagulopatia)
Artralgia ou artrite (aguda, qualquer articulação)
Angina intestinal difusa
Qualquer biópsia com depósito predominante de IgA
É necessário ter o item (1) e pelo menos um ou mais dos demais parâmetros (2 a 4)

Vasculite crioglobulinêmica

Vasculite crioglobulinêmica é predominantemente de vasos de pequenos calibres desencadeada por depósito de crioglobulinas[9-14].

Crioglobulinas são imunoglobulinas com propriedades precipitáveis a < 37°C e reversíveis quando novamente aquecidas. A presença anormal destas proteínas no sangue de um indivíduo denomina-se crioglobulinemia, e quando associada à vasculite, é chamada vasculite crioglobulinêmica.

Quando as crioglobulinas presentes no soro de um indivíduo são constituídas por uma única variedade de imunoglobulina, a crioglobulinemia é chamada monoclonal ou tipo I, que poucas vezes se apresenta clinicamente com vasculite importante e, em geral, não tem atividade de fator reumatoide. Crioglobulinas podem conter mais de uma variedade de imunoglobulinas, sendo denominadas crioglobulinemias mistas, que com frequência têm atividade de fator reumatoide e são divididas em dois grupos (tipo II ou III), de acordo com a presença ou não de um componente monoclonal associado. Quando a doença responsável pelo aparecimento da crioglobulinemia não é encontrada, ela é denominada crioglobulinemia essencial.

O Quadro 3 mostra a classificação dos tipos de crioglobulinemias.

Epidemiologia

Nas vasculites crioglobulinêmicas como um todo, a proporção de ocorrência é de 3 mulheres para 1 homem, com média de idade de 50 anos ao diagnóstico.

Há forte associação entre a crioglobulinemia mista (secundária) com o vírus da hepatite C. Assim sendo, diante de pacientes com vasculite crioglobulinêmica, é fundamental a investigação deste vírus.

Patogênese

Conforme já mencionado, as crioglobulinas são imunoglobulinas que podem ser precipitar a < 37°C e reverter quando novamente aquecidas. Essas propriedades têm implicações nas manifestações clínicas. Entretanto, os mecanismos de patogênese envolvidos neste processo ainda são desconhecidos.

Quadro 3. Classificação dos tipos de crioglobulinemias

Tipo	Monoclonalidade	Fator reumatoide	Doenças
I	Sim (IgG ou IgM)	Ausente	Macroglobulinemia de Waldenström Linfoma Mieloma múltiplo
II	Sim (IgM monoclonal e IgG policlonal)	Presente	Doenças associadas ao tipo III com componente monoclonal ou associadas ao tipo I quando o pico monoclonal tiver atividade de fator reumatoide
III	Não (IgG e IgM policlonal)	Presente	Doenças autoimunes: síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide Doenças infecciosas: mononucleose, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, endocardite bacteriana

Quadro clínico

Em torno de 15% dos pacientes com crioglobulinemias apresentam vasculite. A manifestação clínica mais frequente é a tríade constituída por fraqueza/indisposição, lesões purpúricas em membros inferiores e artralgias (principalmente interfalângicas proximais, metacarpofalângicas e joelhos) e, mais raramente, artrites.

A Figura 1 mostra uma paciente com a manifestação cutânea da vasculite crioglobulinêmica.

A piora das lesões em consequência do frio é observada somente em 10 a 30% dos casos e o fenômeno de Raynaud em 20 a 50% dos pacientes. Equimoses, pápulas eritematosas e nódulos subcutâneos são observados em 20% dos pacientes. Já necrose, urticária, livedo reticular, lesões bolhosas e ulcerações são raras.

As principais complicações desta vasculite são a neuropatia periférica e a glomerulonefrite.

Ao exame físico, a púrpura palpável é o achado mais frequente. A polineuropatia periférica associada à dor e às parestesias é o mais característico, mas pode ocorrer também a mononeurite múltipla motora. Glomerulonefrite com expressão clínica significativa é rara.

Exames complementares

A biópsia cutânea com estudo de imunofluorescência pode evidenciar vasculite leucocitoclástica imunomediada, com depósito de IgG, IgM, C3 e outros imunorreagentes dentro e ao redor da parede de vasos de pequeno e médio calibres. Trombose vascular também é evidente na maioria dos casos.

O nível de crioglobulinemias não se correlaciona com a gravidade da doença. Achados laboratoriais adicionais incluem hipocomplementemia em 90% dos casos (nível sérico de C4 quase sempre é baixo e C3 normal ou levemente diminuído, flutuando com o curso da doença). Fator reumatoide é positivo em cerca de 70% dos casos, e 25 a 40% dos pacientes manifestam aumento de transaminases.

A

B

Figura 1. Vasculite crioglobulinêmica.

Diagnóstico

Ainda não há consenso quanto à definição de critérios para o diagnóstico de crioglobulinemia. Entretanto, Ferri *et al.* sugeriram uma classificação de vasculites crioglobulinêmicas (mistas), baseando-se nos achados clínicos, sorológicos e biópsia cutânea (Quadro 4)[11].

Tratamento

A manifestação clínica da crioglobulinemia em geral desaparece com o tratamento da causa primária. Caso o paciente apresente neuropatia periférica ou glomerulonefrite na apresentação, além do tratamento da doença, pode ser útil realizar plasmaférese para retirar os imunocomplexos circulantes, evitando maiores sequelas renais ou neurológicas, enquanto se aguarda o efeito da terapêutica da doença de base. Quando a crioglobulinemia é secundária a doenças do tecido conjuntivo, deve-se iniciar o tratamento com glicocorticoides e imunossupressores; se secundária a doenças neoplásicas de células B, deve-se instituir a quimioterapia. Nos casos relacionados a infecções, estas devem ser tratadas. Nas crioglobulinemias essenciais, em geral se administra glicocorticoide sistêmico e imunossupressores. Em casos refratários ou recorrentes, tem sido preconizado o uso de imunobiológicos (p. ex., rituximabe – anti-CD20)[10-14].

Doença por antimembrana basal glomerular

A doença por antimembrana basal glomerular (doença anti-MBG) ou síndrome de Goodpasture é uma doença autoimune rara mediada pela presença de autoanticorpos anti-MBG glomerular e alveolar[13-18].

Assim sendo, a doença anti-MBG faz parte do espectro da síndrome pulmão-rim, a qual inclui outras doenças sistêmicas, como granulomatose com poliangeíte, poliangeíte microscópica, granulomatose eosinofílica com poliangeíte, entre outras.

Epidemiologia

A incidência anual da doença anti-MBG é de 1 caso/milhão de habitantes. É mais frequente na população branca, com distribuição etária bimodal, com maior frequência aos 20 a 30 anos (homens > mulheres) e aos 60 a 70 anos (mulheres > homens)[15].

Quadro 4. Classificação de pacientes com vasculites crioglobulinêmicas mistas[7]

Critérios	Sorológico	Patológico	Clínica
Maior	Crioglobulina mista Nível sérico de C4 baixo	Vasculite leucocitoclástica	Púrpura
Menor	Fator reumatoide Hepatite viral C Hepatite viral B	Infiltrado de células B clonal (medula óssea e/ou fígado)	Hepatite crônica Glomerulonefrite membranoproliferativa Neuropatia periférica Úlceras cutâneas

Vasculite crioglobulinêmica mista "definida".
a) Crioglobulina mista sérica (com ou sem nível sérico de C4 baixo), púrpura, vasculite leucocitoclástica.
b) Crioglobulina mista sérica (com ou sem nível sérico de C4 baixo), dois sintomas clínicos (critérios menores), dois achados sorológicos/patológicos (critérios menores).
Vasculite crioglobulinêmica mista "essencial".
a) Ausência de um evento definido (infecções, neoplasias, doenças autoimunes).

Patogênese

Caracteriza-se pelo depósito linear de IgG na membrana basal glomerular e alveolar, levando ao quadro clássico de glomerulonefrite rapidamente progressiva acompanhada de hemorragia alveolar.

A deposição de IgG na membrana basal glomerular promove a ativação da cascata do complemento e de proteases, levando à ruptura da barreira glomerular e da cápsula de Bowman. Isto, por sua vez, causa proteinúria, hematúria e facilita a formação de crescentes glomerulares[15-18].

Quadro clínico

Os sintomas iniciais podem ser insidiosos, afetando os pulmões e/ou os rins. Entretanto, podem surgir também de uma forma rapidamente progressiva.

A presença de sintomas constitucionais pode preceder ou ser simultânea às manifestações pulmonar e/ou renal[15-18].

Em 60 a 80% dos casos, observa-se o quadro clínico clássico de acometimento renal (glomerulonefrite rapidamente progressiva) e pulmonar (capilarite pulmonar). Em 20 a 40%, apresenta apenas envolvimento renal, e < 10%, somente o quadro pulmonar.

No caso do quadro renal, pode-se apresentar como hematúria, proteinúria leve a moderada ou mesmo insuficiência renal aguda. Já no caso de acometimento pulmonar, caracteriza-se pela presença de dispneia, tosse com ou sem hemoptise.

O prognóstico na apresentação do quadro clínico é pior se houver oligúria, fibrose renal avançada ou mais que 50% de crescentes na biópsia renal, creatinina sérica pré-tratamento > 5,7 mg/dL ou necessidade de diálise[15-18].

Exames complementares

À radiografia simples de tórax, é possível observar sinais de infiltrado alveolar, porém os achados são poucos específicos. É possível complementar com uma tomografia computadorizada dos pulmões e/ou lavado broncoalveolar.

Ao contrário de outras vasculites sistêmicas ANCA associadas, histologicamente o padrão da doença anti-MBG é tipicamente monofásico, com lesões glomerulares de estádio de evolução semelhante. No exame de imunofluorescência, quase todos os pacientes apresentam depósitos lineares de IgG na membrana basal frequentemente acompanhados de C3 e, às vezes, IgA e IgM.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito com a detecção do autoanticorpo anti-MBG e, mais especificamente, a presença de anticorpo anticadeia 3-alfa do colágeno IV. Foi descrita a presença concomitante de ANCA, particularmente antimieloperoxidase em 20 a 35% dos pacientes com anti-MGB. A biópsia renal pode contribuir com o diagnóstico. Na microscopia óptica, as alterações precoces são a presença de glomerulonefrite proliferativa focal. Esta proliferação corresponde a processos de necrose e formação crescente extensa com inflamação intersticial. O achado clássico encontrado em imunofluorescência direta é a presença de depósito linear de IgG em MBG[15-18].

Tratamento

A doença não tratada geralmente apresenta um prognóstico ruim. A combinação de plasmaférese, ciclofosfamida e glicocorticoides é o tratamento padrão para reduzir a produção de anticorpos.

O quadro pulmonar costuma responder à plasmaférese. A presença de hemorragia alveolar é indicação formal de tratamento intensivo, a despeito da gravidade do acometimento renal[15-18].

Síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica

Síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica ou síndrome de McDuffie é uma vasculite sistêmica mediada por imunocomplexos e que envolve pequenos vasos.

Urticária é uma reação vascular cutânea caracterizada pelo aumento da permeabilidade localizada dos vasos sanguíneos. Manifesta-se clinicamente pela presença efêmera de eritema e pápulas, acompanhadas de sensação

de prurido ou queimação. O processo geralmente se resolve em menos de 24 horas e sem deixar lesões cutâneas residuais.

Já a vasculite urticariforme é uma entidade distinta, nas quais as lesões cutâneas são acompanhadas principalmente de dor e prurido. As lesões persistem por mais de 24 horas e, em geral, deixam manchas hiperpigmentadas no local[19-21]. A vasculite urticariforme pode estar associada a doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico. Na forma isolada, a apresentação mais grave é acompanhada de manifestações sistêmicas, como envolvimento articular, renal, ocular, cardiopulmonar e do trato gastrointestinal, caracterizando a síndrome de vasculite urticariforme.

Desta forma, o termo síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica se deve à associação entre a síndrome de vasculite urticariforme e o achado de consumo de frações do sistema complemento[19-21].

Epidemiologia

A vasculite urticariforme hipocomplementêmica é uma entidade rara que afeta 2 mulheres para 1 homem. O pico de incidência é na 5ª década de vida, embora haja relatos de casos juvenis.

Patogênese

Embora a patogênese da vasculite urticariforme hipocomplementêmica não esteja bem esclarecida, acredita-se que, inicialmente, haja formação do complexo autoanticorpo anti-C1q com o antígeno, levando à ativação da cascata do complemento ao redor dos vasos sanguíneos. Este processo leva à degranulação dos macrófagos que, por sua vez, liberam citocinas envolvidas no aumento da permeabilidade vascular, urticária e/ou angioedema[23].

Quadro clínico

Cutâneo: caracterizado pela presença de pápulas e petéquias mais associadas com dor e queimação do que prurido, com duração maior que 24 horas. Ao final do processo, ficam manchas hiperpigmentadas residuais decorrentes do extravasamento de hemácias. O quadro de angioedema pode ocorrer principalmente quando são envolvidos os vasos sanguíneos mais profundos e é um diferencial com lúpus eritematoso sistêmico.

Articular: pode se manifestar por poliartralgia ou poliartrite. As articulações mais comumente afetadas são cotovelos, punhos, joelhos e tornozelos.

Renal: caracteriza-se por síndrome nefrítica ou nefrótica. A presença de biópsia renal é necessária quando houver quadro de proteinúria significativa (> 1 g/24 horas) ou cursar com quadro de insuficiência renal aguda ou crônica progressiva.

Pulmonar: a doença pulmonar obstrutiva crônica grave é uma complicação frequente e é outro aspecto de distinção do lúpus eritematoso sistêmico. Além de dispneia e tosse, os pacientes podem apresentar também hemoptise e derrame pleural.

Trato gastrointestinal: os pacientes podem apresentar dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, visceromegalias e, eventualmente, ascite.

Ocular: a uveíte é também uma complicação descrita nessa condição, que é muito rara no lúpus eritematoso sistêmico. Outras manifestações oculares incluem episclerite e conjuntivite.

Outros órgãos/sistemas: coração e sistema nervoso são raramente envolvidos.

Exames complementares

Na biópsia das lesões cutâneas, observa-se uma vasculite leucocitoclástica.

Laboratorialmente, é possível encontrar consumo das frações do sistema do complemento (C1q, C3, C4), presença de autoanticorpo anti-C1q (não é específico, pois também pode ocorrer no lúpus eritematoso sistêmico) e aumento dos valores de velocidade de hemossedimentação.

Dependendo do órgão/sistema acometido, investigações específicas serão necessárias, como radiografia simples ou tomografia computadorizada do tórax, ultrassonografia abdominal, urinálise, função renal, biópsia renal, entre outros exames.

Diagnóstico

Para caracterizar a vasculite urticariforme hipocomplementêmica, indispensável a presença de exantema urticariforme crônico e hipocomplementemia. A biópsia da pele com vasculite leucocitoclástica na derme superficial e imunofluorescência direta com coloração para IgG, IgM, C3, C4 e C1q nas paredes e ao redor dos vasos sanguíneos com uma faixa de marcação ao longo da junção dermoepidérmica é patognomônica dessa condição. Além disto, podem estar presentes os seguintes itens: artralgia ou artrite, uveíte ou episclerite (ou conjuntivite), glomerulonefrite, dor abdominal e autoanticorpo anti-C1q[24].

Tratamento

O tratamento deve se basear na gravidade da doença, pois apresenta amplo espectro de manifestação clínica. Além disto, como se trata de uma entidade rara, o tratamento é geralmente baseado em relato ou série de casos.

O uso de anti-histamínico auxilia no controle dos pruridos. Os glicocorticoides são frequentemente utilizados para controle do processo inflamatório e da formação de imunocomplexos.

Sulfato de hidroxicloroquina ou colchicina parecem ser tão eficazes como os glicocorticoides como terapia de primeira linha. Em pacientes com recidiva e/ou doença refratária, as taxas de resposta cutânea e imunológica parecem ser superiores com agentes imunossupressores con-

vencionais, particularmente azatioprina, micofenolato mofetil ou ciclofosfamida[22,25]. A terapia biológica com rituximabe também parece ser bastante eficaz em casos de recidiva ou doença refratária[25].

Referências bibliográficas

1. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura; an updated review. Autoimmun Rev. 2014;13: 355-8.
2. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. Lancet. 2002;360:1197-202.
3. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. Arthritis Rheum. 1997;40:859-64.
4. Bluman J, Goldman RD. Henoch-Schönlein purpura in children. Limited benefit of corticosteroids. Can Fam Physician. 2014;60:1007-10.
5. Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a 10-year clinical study. Pediatr Nephrol. 2005;20:1269-72.
6. Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in adults: diagnostic and therapeutic aspects. Autoimmun Rev. 2015 (in press).
7. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. Pediatr Nephrol. 2009;24:1901-11.
8. Jauhola O, Ronakinen J, Koshimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study. Arch Dis Child. 2010;95:871-6.
9. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K. Davin JC et al. EULAR / PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis. 2006;65:936-41.
10. Benstead TJ, Chalk CH, Parks NE. Treatment for cyoglobulinemic and non-cryoglobulinemic peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus infection. Cochrane Database Syst Rev. 2014 (in press).
11. Ferri C, Sebastian M, Guggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and laboratory features and survival in 231 patients. Semin Arthritis Rheum. 2004;33:355-74.
12. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. Am J Med. 1980;69:287-308.
13. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. Lancet Infect Dis. 2005;5:227-36.
14. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. Am J Dermatopathol. 2006;28:486-506.
15. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of pneumonia. Am J Med Sci. 1919;158:863-70.
16. Salant David J. Goodpasture's disease – New secrets revealed. N Engl J Med. 2010;363:388-91.
17. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goopasture's disease (anti-GBM). J Autoimmun. 2014;49:108-12.
18. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. Autoimmun Rev. 2015:14:246-53.
19. Maurer M, Grabbe J. Urticaria: its history-based diagnosis and etiologically oriented treatment. Dtsch Arztebl Int. 2008;105:458-65.
20. Guha B, Youngberg G, Krishnaswarry G. Urticaria and urticarial vasculitis. Comp Ther. 2003;18:146-56.
21. Grotz W, Baba HA, Becker JU, Baumgärterl MW. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2009;106:756-63.
22. Buck A, Christensen J, McCarty M. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. A case report and literature review. J Clin Aesthet Dermatol. 2012;5:36-46.
23. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2000;12:24-31.
24. Scwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. Mayo Clin Proc. 1982;57:231-8.
25. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F et al. French Vasculitis Study Group. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. Arthritis Rheumatol. 2015;67:527-34.

19 Vasculites de Artérias de Médio Calibre (PAN Clássica e Doença de Kawasaki)

Ana Luisa Garcia Calich
Samuel Katsuyuki Shinjo
Maurício Levy Neto
Rosa Maria Rodrigues Pereira

SUMÁRIO

Introdução

Poliarterite nodosa (PAN) é uma vasculite sistêmica necrosante que compromete artérias de médio calibre (definidas como artérias viscerais principais e seus ramos), com envolvimento ocasional de pequenas artérias. Arteríolas, capilares e vênulas não são acometidos, consequentemente, a glomerulonefrite não faz parte das manifestações da PAN. Além disso, diferentemente de outras vasculites (p. ex., poliangiite microscópica, granulomatose com poliangiite), a PAN não está classicamente associada com anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)[1].

Epidemiologia

A PAN é uma doença rara, cuja prevalência populacional é em 2 a 33 por 1.000.000 de indivíduos[2]. A incidência anual em três regiões da Europa foi estimada em 4,4 a 9,7 por 1.000.000 na população[3]. As variações nas estimativas podem ser parcialmente explicadas por diferenças no critério diagnóstico, mas oscilações regionais também parecem existir[3].

A incidência da doença aumenta com a idade, com pico na 6ª década de vida, e existe predominância no sexo masculino na razão de 1,5:1[2,3]. A PAN pode ter início na infância, com o pico de incidência aos 9 anos.

Etiologia

Atualmente, a maioria dos casos de PAN é idiopática, embora o vírus da hepatite B (HBV) possa ser o agente desencadeante da vasculite[4]. Outros agentes têm sido associados como fatores desencadeantes em algumas ocorrências de PAN, como vírus da hepatite C, vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus, parvovírus B19 e a leucemia de células pilosas. Na PAN de início na infância, observou-se associação com elevados títulos de antiestreptolisina (ASLO), sugerindo infecção prévia por estreptococos do grupo A[5].

Patologia

A PAN estabelecida é caracterizada por reação inflamatória com necrose fibrinoide em paredes de artérias de médio e pequeno calibres[1]. Em contraste com outras formas de vasculites sistêmicas, particularmente as vasculites ANCA-associadas, a PAN não envolve veias[1]. Os infiltrados celulares contêm leucócitos polimorfonucleares e células mononucleares. Fragmentos de leucócitos

(leucocitoclasia) podem ser notados. Necrose da parede arterial resulta em aparência eosinofílica e homogênea, referida como necrose fibrinoide. Interrupção da lâmina elástica interna e externa é observada, podendo evoluir para o desenvolvimento de dilatação aneurismática. As lesões arteriais são caracteristicamente focais e segmentares, o que pode ser revelado pela coexistência de artérias com lesões em diversos estágios evolutivos: agudo, crônico e fibrótico, além de artérias normais dentro da mesma amostra examinada.

Quadro clínico

Sintomas constitucionais

Os sintomas constitucionais, apesar de inespecíficos, são os mais comuns. Febre, perda de peso significativa e mialgia estão presentes em 93% dos pacientes. Artralgia ocorre em aproximadamente 30 a 50%, entretanto, evidência de sinovite clínica é rara (Tabela 1).

Manifestações cutâneas

As manifestações da PAN podem incluir livedo reticular, nódulos subcutâneos e úlceras. Os nódulos são geralmente dolorosos e podem ulcerar, ocorrem principalmente em membros inferiores na região perimaleolar e região posterior das pernas (diferentemente do eritema nodoso, que geralmente ocorre na região pré-tibial). Envolvimento cutâneo progressivo pode ser grave, incluindo infarto e gangrena de dedos e em outras áreas.

Existe uma forma de PAN denominada PAN cutânea em que estão presentes apenas sintomas cutâneos (com ou sem neuropatia), entretanto, o paciente não apresenta as demais manifestações como sintomas constitucionais, gastrointestinais etc.

Tabela 1. Manifestações clínicas da poliarterite nodosa

Quadro clínico	Frequência
Sintomas constitucionais: febre, perda de peso, mialgia e artralgia	93%
Lesões cutâneas: nódulos, úlceras, livedo reticularis, isquemia digital	50%
Neurológicas	40-79%
Neuropatia periférica: mononeurite multiplexa, polineuropatia periférica	74%
Sistema nervoso central: AVC, confusão mental	2-28%
Doença renal: hipertensão, proteinúria, hematúria	40-50%
Sintomas gastrointestinais: dor abdominal, sangramento retal	38-65%
Orquite: dor ou inchaço testicular	17-24%
Doença cardíaca: pericardite, cardiomiopatia, angina, infarto	10%
Oftalmológicos: vasculite retiniana, esclerite, uveíte, ceratite	9%

Manifestações renais

O envolvimento renal consiste em infarto tecidual decorrente de estreitamento do lúmen de artérias inflamadas ou hematomas resultantes do rompimento de microaneurismas (Figura 1). A manifestação mais comum é a hipertensão arterial, em virtude da ativação do sistema renina-angiotensina frente à isquemia tecidual. Na PAN não ocorre glomerulonefrite (diferentemente das vasculites ANCA-associadas), entretanto, hematúria (com ausência de cilindros hemáticos) e proteinúria subnefrótica podem ocorrer por conta da necrose tecidual.

A função renal é preservada na maioria dos casos, mas múltiplos infartos renais ou hipertensão arterial incontrolada pode reduzir o ritmo de filtração glomerular.

Manifestações neurológicas

A manifestação mais comum é a mononeuropatia multiplexa (ou polineuropatia assimétrica). Os nervos distais, como o sural e o peroneal, são geralmente os primeiros a serem afetados. Três características são típicas: o envolvimento dos nervos é assimétrico; existe a tendência a acometer nervos longos e, portanto, apresentar manifestações distais; e afeta a função motora e sensorial (pois a maioria dos nervos periféricos é mista, contendo fibras motoras e sensitivas, sendo o nervo sural uma exceção). Embora a neuropatia seja geralmente assimétrica no início, o envolvimento adicional de outros ramos nervosos leva à polineuropatia simétrica distal mais confluente durante a evolução da doença. Nervos cranianos são menos comumente envolvidos. O comprometimento clínico do sistema nervoso central é considerado raro.

Manifestações gastrointestinais

O envolvimento do trato gastrointestinal representa uma das manifestações mais graves da PAN. Os sintomas

Figura 1 Arteriografia de artéria renal esquerda de paciente com poliarterite nodosa.

geralmente estão associados às manifestações sistêmicas, mas podem ser a primeira manifestação da doença em 2 a 16% dos casos. A dor abdominal é o sintoma mais frequente. A hemorragia intestinal e a perfuração de intestino delgado são as manifestações mais graves. Vasculite da vesícula biliar ou do apêndice pode ser a primeira manifestação da PAN.

Doença de artéria coronária

Embora o envolvimento do miocárdio seja pouco frequente, uma isquemia miocárdica pode resultar do estreitamento ou da oclusão das artérias coronárias. A falência cardíaca pode ser secundária à vasculite de artérias coronárias, resultando em cardiomiopatia isquêmica ou hipertensão não controlada pela doença renal.

Doença muscular

Dor muscular está presente em 50% dos pacientes com PAN. Entretanto, diferentemente das miopatias inflamatórias, as enzimas musculares (creatinofosfoquinase) apresentam valores séricos geralmente normais ou levemente elevados.

Miscelânea

1. Orquite: manifestação bastante característica de PAN, é geralmente unilateral e consequência de isquemia da artéria testicular. Esta manifestação é mais presente na PAN associada ao HBV.
2. Envolvimento ocular: retinopatia isquêmica com hemorragias e descolamento retiniano e atrofia óptica isquêmica podem ocorrer.
3. Envolvimento de mama ou útero: tem sido descrito em relatos de caso.
4. Envolvimento de artérias brônquicas: pode ocorrer na PAN. No entanto, capilarite ou outro envolvimento do parênquima pulmonar por vasculite sugere fortemente outra doença, como poliangiite microscópica, granulomatose com poliangiite ou granulomatose eosinofílica com poliangiite.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico de PAN é baseado nos sintomas, exame físico e testes laboratoriais compatíveis com a doença. Contudo, pela raridade e pelo potencial de eventos adversos relacionados ao tratamento, o diagnóstico deve ser confirmado por biópsia, sempre que possível. Na ausência de um sítio óbvio para biópsia tecidual, pode-se indicar angiografia, buscando microaneurismas de vasos na circulação renal, hepática ou mesentérica.

Um exame físico cuidadoso ajuda a determinar a extensão das lesões vasculares, a distribuição dos órgãos afetados e outros acometimentos relacionados à doença. Lesões de pele e a evidência objetiva de comprometimento motor (mão ou pé caído) devem sempre ser pesquisadas.

As alterações laboratoriais são inespecíficas e demonstram apenas a natureza inflamatória da doença ou seu envolvimento visceral. Assim, as provas inflamatórias de fase aguda estão elevadas (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa), e o hemograma costuma revelar leucocitose, plaquetose e anemia normocrômica, normocítica. O sedimento urinário, com proteinúria e hematúria, a alteração da função renal e as sorologias para hepatites (vírus B e C) devem sempre ser pesquisados quando houver suspeita de PAN.

A eletroneuromiografia (ENM) geralmente revela neuropatia axonal e, além de mostrar a extensão dos envolvimentos neurológico e muscular, pode ser útil no direcionamento da biópsia, em casos de comprometimento subclínico.

A confirmação diagnóstica pode ser por análise histopatológica, revelando arterite necrosante característica, sendo pele, músculo e nervo são os locais preferenciais para a realização de biópsia, por serem menos invasivos. Na pele, os nódulos cutâneos apresentam alta sensibilidade (95%) para o diagnóstico; a biópsia deve ser feita de forma profunda o suficiente para remover tecido subcutâneo, pois o objetivo é conseguir avaliar as artérias de médio calibre. A biópsia cutânea de área com livedo reticular apresenta sensibilidade muito menor (apenas 25%) para o diagnóstico. A biópsia de nervo acometido e alterado na ENM apresenta sensibilidade de 50% e a biópsia concomitante de nervo e músculo (mesmo na ausência de doença muscular franca) aumenta a sensibilidade para 80%, em razão da grande vascularização do tecido muscular.

Quando a confirmação histopatológica da doença não pode ser obtida, deve-se considerar a arteriografia visceral, nos casos de envolvimento renal ou dor abdominal. A angiografia abdominal pode revelar múltiplos microaneurismas intraparenquimatosos de artérias de médio calibre em 25 a 60% dos casos. Outras lesões, como estenose, oclusão ou irregularidades arteriais, ocorrem com maior frequência, porém são mais inespecíficas. Ramos das artérias renais, hepática e mesentéricas são as principais localizações dos microaneurismas. Aspecto distintivo da arterite na PAN é o encontro de lesões segmentares e focais, com alterações morfológicas vasculares em diferentes estágios evolutivos. Biópsias renal e hepática devem ser consideradas somente após a arteriografia mostrar ausência de microaneurismas, pelo risco de ruptura.

Critério de classificação

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) estabeleceu 10 critérios para a classificação de PAN em um paciente com vasculite[6]. A sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de PAN são, respectivamente, de 82 e 87%, sugerido por pelo menos 3 dos seguintes critérios:

1. Perda de peso, não explicada, superior a 4 kg.
2. Livedo *reticularis*.
3. Dor ou dolorimento testicular.
4. Mialgias (excluir cintura escapular e pélvica).
5. Mononeurite ou polineuropatia.

6. Aparecimento de pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg.

7. Elevações séricas de ureia (superior a 40 mg/dL) ou creatinina (superior a 1,5 mg/dL).

8. Infecção pelo HBV (HBsAg ou anti-HBsAg).

9. Anormalidades arteriográficas características (aneurismas ou oclusões).

10. Biópsia de artéria de pequeno ou médio calibre contendo polimorfonucleares na parede arterial.

Tratamento

Glicocorticoide

O glicocorticoide (CG) é a medicação de primeira linha para o tratamento da PAN. Deve-se iniciar o tratamento com altas doses de GC, sendo a prednisona a mais comumente usada. Pode-se iniciar com dose única diária ou doses divididas, variando de 40 a 60 mg/dia.

No seguimento dos pacientes com PAN, o quadro clínico e a VHS devem ser monitorados. Se a clínica do paciente melhora e a VHS retorna ao normal, deve-se iniciar a diminuição da dose de GC. No início, a redução pode ser de 5 a 10 mg a cada 1 a 2 semanas e, posteriormente, conforme a dose se torna menor, a diminuição deve ser feita com mais lentidão. Assim, quando a dose chega a 15 mg/dia, a redução deve ser de 1 mg a cada 2 a 3 semanas. O tempo de uso de GC varia dependendo da resposta ao tratamento e dos efeitos colaterais, entretanto, é geralmente mantido por 9 meses.

Imunossupressores

As medicações imunossupressoras devem ser associadas à prednisona principalmente nas seguintes situações: vasculite rapidamente progressiva ou com envolvimento de órgãos viscerais; quando a prednisona não controla a atividade e a progressão da doença; quando a prednisona não pode ser reduzida por causa de recidiva da doença.

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida (CYC) é o imunossupressor de escolha para induzir remissão da doença na dose de 2 mg/kg/dia ou em forma de pulsoterapia (0,6 g/m^2/superfície corpórea) endovenosa mensal até completar o total de 6 a 12 ciclos. A CYC reduz a mortalidade de pacientes com doença importante[7]. Tratamento concomitante com trimetoprima-sulfametoxazol pode ser considerado, para reduzir o risco de infecção oportunística.

Efeitos tóxicos secundários à terapêutica devem sempre ser considerados no tratamento de longo prazo. Terapêutica apropriada para prevenir a osteoporose induzida por GC deve ser associada conjuntamente. Efeitos deletérios da CYC incluem cistite hemorrágica, neoplasias (hematológica, bexiga), citopenias, infecção e falência ovariana. Experiência publicada em relação à eficácia da pulsoterapia endovenosa de CYC e metilprednisona oral usada a cada 2 semanas (indução) a 6 meses, comparada com dose oral de metilprednisona e CYC (nos primeiros 3 a 6 meses) e azatioprina após, não mostrou diferença na mortalidade nos primeiros 12 meses (85% de sobrevida). Contudo, observou-se redução de complicações infecciosas em pacientes recebendo pulsoterapia[8].

PAN associada ao VHB

O uso de GC prolongado e CYC deve ser evitado nestes pacientes, pois induzem à maior replicação viral aumentando, assim, o risco de evolução para hepatite crônica e cirrose. O uso de plasmaférese e GC apenas na fase de maior gravidade é preferível. Além disso, o tratamento do VHB com antivirais resulta em melhora das manifestações vasculíticas.

Doença de Kawasaki

A doença de Kawasaki (DK), também denominada síndrome do linfonodo mucocutânea, é uma das vasculites da infância mais comuns[9]. É uma condição frequentemente autolimitada, com febre e manifestações de inflamação aguda durando cerca de 12 dias sem terapia. Contudo, complicações como aneurisma de artéria coronária, comprometimento da função miocárdica com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, arritmia e oclusão arterial periférica podem ocorrer, levando ao aumento da morbimortalidade.

Epidemiologia

A DK foi descrita por Tomisaku Kawasaki, em 1967, no Japão e, mais de 100.000 casos já foram descritos naquele país. A incidência em crianças com menos de 5 anos é de 100 por 100.000 por ano, e parece estar aumentando. Em uma visão retrospectiva de 84.829 casos relatados durante o período entre 1987 e 2000, a incidência em crianças com menos de 5 anos aumentou de 74 por 100.000, em 1987, para 140 por 100.000, em 2005. Nesse período, observou-se variação sazonal com maiores taxas no mês de janeiro (inverno) e menores taxas nos meses de junho e julho (verão)[10].

Meninos são 50% mais afetados que meninas. De 80 a 90% dos casos ocorrem em crianças com menos de 5 anos, com a média de idade ao redor de 2 anos. A doença é infrequente em crianças com menos de 6 meses e rara após o final da infância.

Etiologia

1. A etiologia da DK permanece desconhecida.

- Etiologia infecciosa: dados epidemiológicos sugerem que a doença é causada por um agente transmissível, com base nas seguintes observações:
- Os fatores clínicos são semelhantes aos de outras doenças infecciosas, como infecção por adenovírus e febre escarlatina.

■ Há variação sazonal na incidência da doença no inverno e no verão em muitas áreas geográficas.

■ A doença geralmente ocorre em epidemias.

■ Meninos são mais suscetíveis que meninas.

■ Contatos em casa de crianças com DK aumentam o risco para o desenvolvimento da doença.

■ A doença é comum em crianças com menos de 5 anos, mas rara em crianças com menos de 6 meses, sugerindo uma possível proteção transplacentária de anticorpo materno, conferindo imunidade passiva.

2. Alteração da resposta imunológica: lesão dos vasos sanguíneos parece ser resultado de uma resposta imune aberrante, o que leva a lesões de células endoteliais e da parede dos vasos. Patologicamente, a DK parece ser única, envolvendo predominantemente macrófagos.

3. Fatores genéticos: certo número de genes HLA tem sido associado com esta doença. Estes incluem: B5, B44, Bw51, DR3 e DRB3*0301 em brancos; B54, Bw15 e Bw35 em japoneses; e Bw51 em israelenses[11].

Quadro clínico

A DK se manifesta com quadro febril, conjuntivite não purulenta, eritema dos lábios e mucosa oral, língua "em framboesa", adenomegalia, eritema palmar com descamação palmoplantar e *rash* cutâneo, muito se assemelhando a um processo infeccioso. Estes sinais clínicos básicos para o diagnóstico de DK (Quadro 1) podem não estar presentes ao mesmo tempo. Assim, a história clínica e o exame físico são fundamentais para o diagnóstico.

Outras manifestações clínicas, como poliartrite e, mais raramente, envolvimento do SNC com meningite asséptica, comprometimento de par craniano e envolvimento pulmonar, podem ocorrer.

As manifestações cardíacas, como pericardite e miocardite, são comuns na fase aguda. Podem surgir insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia e arritmias atriais e ventriculares. A complicação cardíaca mais grave é a arterite coronariana, com detecção de aneurismas geralmente de 1 a 4 semanas após o início da doença. O ecocardiograma é o método de escolha para a detecção e deve ser realizado em todos os casos.

O aneurisma da artéria coronária ocorre em 20 a 25% de crianças com DK não tratadas, e somente em 4% daquelas que recebem tratamento adequado[12]. Diversos achados clínicos têm sido associados com aumento do risco do aparecimento de aneurisma de coronária. São eles: idade < 1 ano, sexo masculino, febre > 14 dias, concentração sérica de sódio < 135 mEq/L, hematócrito < 35%, leucócitos > 12.000/mm^3. Além disso, o risco de aneurisma de coronária é aumentado em crianças com mais de 6 anos de idade, aparentemente em virtude do diagnóstico tardio[13].

O prognóstico do aneurisma de artéria coronária depende do tamanho e da forma do aneurisma. O melhor prognóstico está associado com aneurisma fusiforme, < 8 mm de diâmetro. Em contraste, aneurismas gigantes, com diâmetro interno > 8 mm, têm maior risco de morbimortalidade. Até 1/3 destes aneurismas se tornam obstruídos, levando a infarto do miocárdio, arritmia ou morte súbita. O tratamento com imunoglobulina endovenosa (IGEV) diminui a incidência de aneurismas gigantes em mais de 95%.

Achados laboratoriais

Nenhum parâmetro laboratorial está incluído entre os critérios diagnósticos para DK, mas alguns achados podem ajudar neste diagnóstico:

1. Provas de atividade inflamatória elevadas (VHS, PCR), leucocitose com desvio à esquerda e trombocitose de até 1.000.000/mm^3 podem ser encontradas por volta da 2ª semana de doença.
2. Anemia normocrômica, normocítica.
3. Leucocitúria.
4. Elevação de transaminases < 30% dos casos.
5. Alteração do perfil lipídico: elevação de triglicérides e LDL-colesterol e diminuição do HDL-colesterol.
6. Hiponatremia.
7. Hipoalbuminemia.

Tratamento

Diretrizes da Associação Americana de Cardiologia (AHA) e da Academia Americana de Pediatria (AAP) têm sido desenvolvidas para o tratamento de pacientes que preenchem os critérios diagnósticos de DK[14-16]. A recomendação da terapia inicial inclui imunoglobulina endovenosa (IGEV) (2 g/kg) administrada em única infusão por 8 a 12 horas, associada ao ácido acetilsalicílico (AAS) (80 a 100 mg/kg/dia, divididos em 4 doses). Havendo persistência da febre, uma segunda dose de IGEV (2 g/kg) deve ser prescrita. A dose inicial de AAS deve ser reduzida após 48 horas do controle da febre para 3 a 5 mg/kg/dia, mantendo-se por 8 semanas. Em caso de aneurisma de coronárias, esta dose menor de AAS pode ser mantida, para se evitar trombose. Se o paciente permanecer febril após a 2ª dose de IGEV, pulsoterapia com metilprednisona 30 mg/kg em 2 a 3 horas por 1 a 3 dias ou infliximabe 5 mg/kg podem ser indicados.

Quadro 1. Critérios diagnósticos de doença de Kawasaki
O diagnóstico de DK requer febre durando pelo menos 5 dias sem qualquer outra explicação, combinada com pelo menos 4 de 5 dos seguintes critérios:
1. Conjuntivite bilateral não purulenta
2. Alterações de mucosa oral: lábios hiperemiados ou rachados, hiperemia de faringe ou língua "em framboesa"
3. Alterações de extremidades: eritema de palma e planta dos pés, edema de mãos e pés (fase aguda) e descamação periungueal (fase convalescente)
4. *Rash* polimorfo
5. Linfoadenomegalia cervical (pelo menos 1 linfonodo > 1,5 cm de diâmetro)

Seguimento

O ecocardiograma deve ser repetido após 2 semanas e após 6 a 8 semanas do início dos sintomas. Pacientes devem ser seguidos a longo prazo (10 a 20 anos) com avaliações cardiológicas e aconselhamento de estilo de vida mesmo se não persistirem com sequelas cardiológicas.

Pacientes que persistem com aneurismas coronarianos apresentam maior risco de mortalidade mesmo na idade adulta. Estes pacientes apresentam risco aumentado de infarto agudo do miocárdio por causa da formação de trombos e da maior incidência de aterosclerose nos vasos com aneurisma. Está indicado o uso contínuo de AAS para todos os pacientes que persistirem com aneurismas e o uso de anticoagulação oral se os aneurismas forem gigantes (> 8 mm)[15].

Referências bibliográficas

1. Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(1):33-46.
2. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. Arthritis Rheum. 2004;51:92-9.
3. Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. Ann Rheum Dis. 2001;60:1156-7.
4. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. Medicine (Baltimore). 2005;84:313-22.
5. Fink CW. The role of streptococcus in poststreptococcal reactive arthritis and childhood polyarteritis nodosa. J Rheumatol. 1991;18:14-20.
6. Lightfoot Jr. RW, Michet BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum. 1990;33:1088-93.
7. Gayaraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P et al. Long-term follow up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum. 2001;44:666-75.
8. Gordon M, Luqmani RA, Adu D, Greaves I, Richards N, Michael J et al. Relapses in patients with a systemic vasculitis. Q J Med. 1993;86:779-89.
9. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. Lancet. 2004;364:533-44.
10. Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto EV, Turner CL, Shike H et al. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. Epidemiology. 2005;16:220-5.
11. Huang Y, Lee YJ, Chen MR, Hsu CH, Lin SP, Sung TC et al. Polymorphism of transmembrane region of MICA gene and Kawasaki disease. Exp Clin Immunogenet. 2000;17:130-7.
12. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. Pediatr Cardiol. 1986;7:3-9.
13. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:245-9.
14. American Academy of Pediatrics. Kawasaki syndrome. In: Pickering LK (ed.). Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27.ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006. p.412.
15. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation. 2004;110:2747-71.
16. Rashid AM, Kamal SM, Ashrafuzzaman M, Mustafa KG. Kawasaki disease and its treatment - an update. Curr Rheumatol Rev. 2015;10(2):109-16.

20 Vasculites Associadas aos Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos

Rosa Maria Rodrigues Pereira
Samuel Katsuyuki Shinjo
Ana Luisa Garcia Calich
Maurício Levy Neto

SUMÁRIO

Introdução

Desde sua descrição, em 1985, os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) têm sido usados para auxiliar no diagnóstico de vasculites de pequenos vasos[1]. Três doenças estão associadas com a presença destes anticorpos: a granulomatose com poliangiite (GPA) (anteriormente denominada granulomatose de Wegener), a poliangiite microscópica (PAM) e a granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA) (anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss), e são, por isso, designadas conjuntamente como vasculites associadas aos ANCA (VAA). A presença de ANCA no soro de um indivíduo não significa, necessariamente, que este apresente alguma VAA. Detecção de ANCA pode eventualmente ocorrer em diversas doenças reumatológicas, como polimialgia reumática, lúpus eritematoso sistêmico (LES), polimiosite e esclerodermia, entre outras. Foi também descrita a presença deste anticorpo em doenças não reumatológicas de diversas etiologias, como retocolite ulcerativa, endocardite bacteriana, mucoviscidose, carcinoma broncogênico e também relacionada ao uso de agentes como o propiltiouracil. A ausência de ANCA tampouco descarta a possibilidade das vasculites citadas, já que pacientes com as VAA podem ser ANCA negativos. A positividade para ANCA ocorre em mais de 80% dos pacientes com GPA, cerca de dois terços dos pacientes com PAM e metade dos pacientes com EGPA.

Dois padrões principais de ANCA são descritos: o citoplasmático (c-ANCA), que em geral representa a presença de anticorpos antiproteinase 3 (anti-PR3), e o perinuclear (p-ANCA), em geral relacionado à presença de anticorpos antimieloperoxidase (anti-MPO).

A presença dos ANCA parece estar implicada na fisiopatologia das vasculites, e acredita-se que agentes infecciosos ocasionem a ativação dos neutrófilos e das células endoteliais. Com a degranulação dos neutrófilos, as proteínas de seus grânulos passariam a ser expressas na superfície externa de sua membrana celular, bem como na superfície das células endoteliais. Os ANCA funcionariam, então, como facilitadores da adesão e migração dos neutrófilos para a parede dos vasos[2].

O c-ANCA, também denominado ANCA clássico (Figura 1A), está associado principalmente à GPA, enquanto o p-ANCA (Figura 1B) está relacionado mais à frequência de EGPA e de PAM. Alguns pacientes com VAA apresentam tanto anti-PR3 como anti-MPO. Indivíduos com ANCA dirigido a outras proteínas de neutrófilos, como lactoferrina, catepsina G, elastase ou BPI (proteína permeabilizante de bactéria), ou que tenham anticorpos contra proteínas nucleares (FAN), em geral têm imunofluorescência caracterizada como atípica (nem c-ANCA, nem p-ANCA). Esses pacientes com ANCA atípico são negativos tanto para anti-PR3 como para anti-MPO, em geral apresentam outras doenças e o ANCA não é valorizado como instrumento diagnóstico de vasculite.

Do ponto de vista laboratorial, além da presença dos ANCA, as VAA costumam apresentar sinais de inflamação ativa com elevação da proteína C-reativa e da velocidade de hemossedimentação. Da mesma forma, observa-se com frequência uma trombocitose e uma leucocitose leve/moderada. A presença de leucopenia é um fator contrário à hipótese diagnóstica de VAA. Anemia normocítica e normocrômica são comumente observadas.

As três entidades que compõem as VAA são vasculites sistêmicas de pequenos vasos; entre os múltiplos ór-

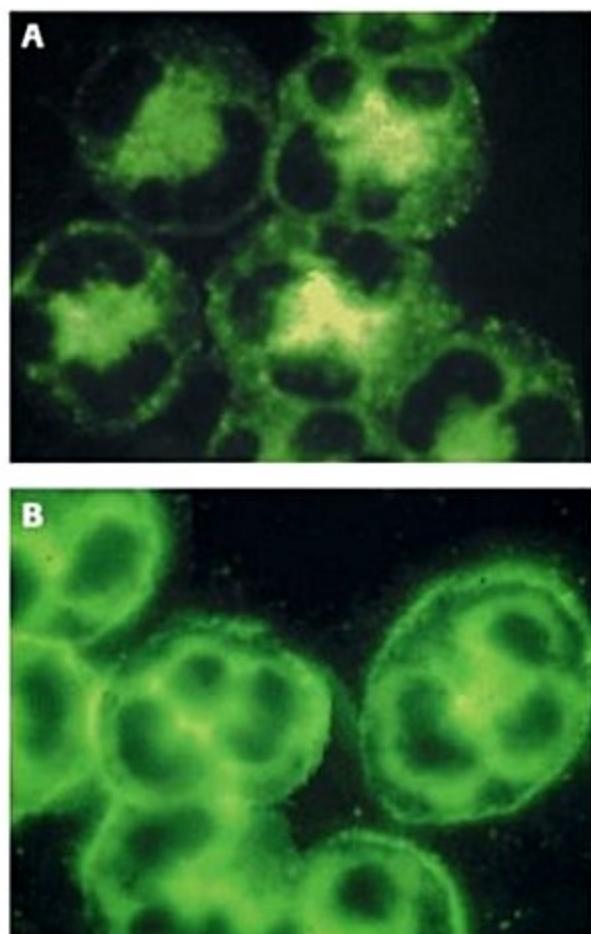



Figura 1. Padrões de ANCA à imunofluorescência indireta utilizando neutrófilos normais como substrato. (A) O padrão citoplasmático (C-ANCA), relacionado à presença de anticorpos antiproteinase 3. (B) O padrão perinuclear (P-ANCA) relacionado aos anticorpos antimieloperoxidase.

gãos que acometem, costumam causar sintomas constitucionais importantes e envolver os pulmões e os rins. Todas podem apresentar envolvimento cutâneo, gastrointestinal, cardíaco, nervoso periférico e de vias aéreas superiores, mas a sua frequência é diferente entre cada uma delas, como será apresentado na descrição de seu quadro clínico e anatomopatológico a seguir.

Granulomatose com poliangiite (GPA) (anteriormente denominada granulomatose de Wegener)

A mais comum das VAA é a granulomatose com poliangiite (GPA). É uma forma grave de vasculite sistêmica, de etiologia desconhecida, caracterizada por uma tríade clássica que consiste na associação de inflamação granulomatosa necrosante das vias aéreas superiores e inferiores, glomerulonefrite crescêntica e vasculite sistêmica, afetando predominantemente pequenos vasos.

Geralmente, a doença inicia-se lesando as vias aéreas superiores e, a seguir, acomete os pulmões e rins. Se não tratados, os pacientes com GPA evoluem para óbito em até 5 anos. A descoberta da relação entre ANCA e GPA, em 1985[1], permitiu diagnóstico mais precoce, e juntamente com a evidência de boa resposta terapêutica com a ciclofosfamida, fez a enfermidade deixar de ser uma doença fatal para se tornar uma doença crônica recidivante. A GPA, assim como as outras VAA, acomete indivíduos de todas as etnias e faixas etárias, tem maior incidência entre brancos provenientes do norte da Europa e entre adultos mais velhos, mas formas pediátricas podem ocorrer. Além da forma clássica da GPA, envolvendo os rins e as vias aéreas (superiores e inferiores), existe uma forma limitada que acomete apenas as vias aéreas superiores e, mais raramente, limitada aos pulmões. As formas limitadas representam até 25% dos casos de GPA, muito embora a maioria destes pacientes evolua, no decorrer dos anos, para a forma generalizada. Esses casos de GPA limitada apresentam um curso clínico recorrente, com lesões destrutivas do trato respiratório alto e frequentemente são ANCA negativos. A frequência de envolvimento dos diversos órgãos na apresentação inicial da GPA está mostrada na Tabela 1 em pacientes atendidos no Ambulatório de Vasculites do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP.

Quase todos os pacientes com a forma clássica ou limitada da GPA apresentam sintomas de vias aéreas superiores (VAS). A maioria dos casos apresenta manifestações de VAS já ao diagnóstico e quase todos os pacientes apresentam manifestações de VAS no decorrer da evolução da doença[3]. Com muita frequência, as formas limitadas de GPA se iniciam com manifestações isoladas de VAS, como sinusites de repetição, desabamento de septo nasal ou estenose subglótica.

Essas manifestações conferem grande morbidade à doença, seja no aspecto estético facial ou na dificuldade de tratamento com recidivas e infecções intercorrentes frequentes. A estenose subglótica, em particular, pode evoluir independentemente da remissão de outros sintomas da doença[4] para a necessidade de traqueostomia definitiva. Além desses sintomas, são também frequentes quadros de úlceras orais, gengivite, otite com ou sem perda auditiva, mastoidite e epistaxe. A associação entre desabamento de septo ("nariz em sela") e proptose ocular confere uma fáscies bastante característica da doença (Figura 2).

Muitos pacientes com envolvimento pulmonar são assintomáticos no início da doença, evoluindo progres-

Tabela 1. Apresentação clínica inicial de 50 pacientes com diagnóstico de granulomatose com poliangiite (GPA) atendidos no Ambulatório de Vasculites do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP

Mulheres, n (%)	26 (52%)
Idade média, anos	39 ± 15
Apresentação clínica inicial, n (%)	
Vias aéreas superiores	42 (84%)
Pulmões	31 (62%)
Rins	23 (46%)
Olhos	23 (46%)
Sistema osteoarticular	21 (42%)
Pele	21 (42%)
Sistema nervoso	15 (30%)

■ **Figura 2.** Paciente com granulomatose de Wegener com proptose ocular causada por massa granulomatosa retro-ocular (Figura 3). Observa-se também o "nariz em sela".

■ **Figura 3.** Tomografia computadorizada de órbita do paciente da Figura 2 mostrando a massa retro-ocular cuja biópsia mostrou vasculite granulomatosa, confirmando o diagnóstico.

sivamente com quadro de tosse, dispneia e escarros hemoptoicos. As imagens radiológicas podem revelar nódulos cavitados ou não, massas, infiltrados intersticiais e infiltrados pleurais. A hemorragia alveolar maciça pode ser uma manifestação inicial e catastrófica da GPA. Seu diagnóstico é difícil e depende de um alto grau de suspeita. O achado radiológico de infiltrado alveolar bilateral associado a sinais de hipoxemia e queda nos níveis da hemoglobina sugere fortemente o diagnóstico que pode ser comprovado por análise citológica do lavado bronquioalveolar. A biópsia pulmonar desses casos geralmente revela apenas um processo de alveolite e é um procedimento de alto risco e pequeno benefício.

Raramente a GPA pode se apresentar de imediato com sinais de insuficiência renal. No entanto, cerca de 50% dos casos apresentam alterações do sedimento urinário ao diagnóstico. O achado histológico é de uma glomerulonefrite crescêntica pauci-imune[5].

Manifestações oculares ocorrem em cerca de 50% dos casos de GPA. Uveíte, conjuntivite e massas retro-orbitárias causando proptose ocular respondem pela maioria dos casos (Figura 2 e 3). Além disso, são observados casos de ulcerações corneanas, episclerite, neuropatia óptica, obstrução de ducto lacrimal e vasculite retiniana. O envolvimento ocular pode eventualmente surgir de forma isolada, antes de outras manifestações sistêmicas[5].

Quadros importantes de mialgia e poliartralgia são bastante frequentes na apresentação da doença. Alguns pacientes evoluem com artrite inflamatória, em geral de forma pauci ou monoarticular e migratória. No entanto, raramente pacientes apresentam uma poliartrite que, quando associada à positividade do fator reumatoide, pode levar ao falso diagnóstico de artrite reumatoide.

As manifestações cutâneas da GPA incluem púrpura palpável, úlceras, nódulos, vesículas e infartos digitais. Embora frequentes, são manifestações inespecíficas do ponto de vista clínico. Da mesma forma, os achados histológicos frequentemente revelam apenas uma vasculite neutrofílica tipo leucocitoclástica, de tal forma que a pele, apesar de sua facilidade de acesso, não é um bom alvo para biópsias com finalidade diagnóstica[6].

Praticamente, qualquer órgão pode ser afetado na GPA, incluindo sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), coração, trato gastrointestinal e trato geniturinário. Manifestações constitucionais como febre, perda de peso e astenia são também muito frequentes, particularmente no início da doença.

Diagnóstico da granulomatose com poliangiite (GPA)

A detecção do c-ANCA tem utilidade não apenas no diagnóstico precoce, mas também no acompanhamento terapêutico e na prevenção de recidivas da GPA[6]. O diagnóstico deve ser confirmado sempre que possível por um exame histológico de um órgão com atividade de doença. No entanto, o patologista que examina o material deve estar familiarizado com o estudo das vasculites sistêmicas e o local de biópsia deve ser escolhido criteriosamente. Os achados característicos (mas não patognomônicos) da GPA são:

- Vasculite de pequenos vasos (venulite, capilarite e eventualmente arteriolite).
- Necrose fibrinoide, infiltrado inflamatório neutrofílico.
- Presença de granulomas, incluindo granulomas em paliçada, presença de células gigantes ou granulomas incompletos.

As lesões de VAS são facilmente acessíveis por métodos pouco invasivos. No entanto, frequentemente, a biópsia dessas lesões revela apenas um infiltrado inflamatório não específico. A retirada de material cirúrgico de seios da face ou região mastoide aumenta a sensibilidade da biópsia. A presença de granuloma no tecido examinado aumenta a suspeita, mas ainda não é específica para GPA. Há necessidade de se confirmar a presença de vasculite de pequenos vasos e necrose fibrinoide, o que é observado em apenas um terço dos casos de biópsias não invasivas de VAS.

Outros órgãos afetados podem ser biopsiados. A pele não reflete de maneira específica os achados característicos da GPA, porém ajuda a confirmar a presença de uma vasculite com achados pobres de imunofluorescência (IF).

Por outro lado, a biópsia renal tipicamente revela uma glomerulonefrite necrosante segmentar e focal, pauci-imune na IF. Embora este achado seja comum a todas as formas de VAA, esta distinção tem pouca importância terapêutica. Outro sítio comumente utilizado para estudo histológico é o pulmão (principalmente por toracoscopia). Além da pesquisa de vasculite, granuloma e necrose fibrinoide, é necessário excluir a presença de infecções, sobretudo por micobactérias e fungos, que podem produzir granuloma e, eventualmente, necrose, confundindo-se com a GPA. Em 1990, o American College of Rheumatology (ACR) publicou seus critérios de classificação para a GPA (Quadro 1)[7].

Granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA) (anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss)

A EGPA é caracterizada por vasculite com formação de granuloma e infiltração de eosinófilos tanto na parede vascular como no tecido extravascular. Acomete indivíduos com asma e frequentemente com rinite alérgica, sendo por isso também conhecida como "angiite alérgica" ou "granulomatose alérgica".

A média de idade de início da vasculite é de aproximadamente 48 anos, mas quase todos os pacientes apresentam história de asma antecedendo o quadro vasculítico, às vezes, por anos. Sintomas alérgicos em vias aéreas superiores, principalmente rinite alérgica e polipose nasal, também ocorrem em cerca de dois terços dos pacientes[8]. Alguns pacientes, depois da primeira fase em que predominam os fenômenos alérgicos, apresentam uma segunda fase em que são encontrados infiltrados inflamatórios nos tecidos, como pneumonite, hepatite ou enterite eosinofílicas. Na terceira fase, inicia a vasculite, que é acompanhada em geral de sintomas multissistêmicos. Além da asma, nos pulmões costumam ocorrer pneumonites migratórias, caracterizadas por infiltrados localizados, que, em geral, já foram tratados com antibióticos, pensando-se em pneumonia bacteriana, mas que, na evolução radiológica de controle, mudam de localização. Hemorragia alveolar pode ocorrer, mas em menor frequência que nas outras VAA. Na pele, podem surgir nódulos, pápulas, púrpuras ou lesões urticariformes. Neuropatia periférica caracterizada como mononeurite múltipla ou polineuropatia ocorre em cerca de 60% dos pacientes. Cerca de metade dos pacientes apresenta envolvimento cardíaco, principalmente pericardite, miocardite ou isquemia miocárdica. O envolvimento gastrointestinal ocorre também em cerca de metade dos pacientes e caracteriza-se por dor abdominal, diarreia, hemorragia digestiva ou colite. O envolvimento renal ocorre na EGPA de maneira semelhante à hemorragia alveolar, também em menor frequência que nas outras VAA. O achado de glomerulonefrite segmentar e focal com crescentes em geral não se diferencia do encontrado na poliangiite microscópica (PAM) e na GPA. Para confirmação do diagnóstico, além da história prévia de alergias e dos achados clínicos, são de grande auxílio os achados de eosinofilia periférica, de biópsia de tecido acometido mostrando vasculite com infiltrado granulomatoso ou eosinofílico e a presença do p-ANCA. Em 1990, o American College of Rheumatology definiu critérios para a classificação da EGPA, os quais são mostrados no Quadro 2.

Poliangiite microscópica

O termo poliangiite microscópica é usado para designar uma vasculite pauci-imune de pequenos vasos que, em geral, é acompanhada de glomerulonefrite pauci-imune. Diferentemente das outras VAA, não é uma doença granulomatosa e o achado histopatológico de infiltrado inflamatório misto que destrói a parede de artérias e arteríolas é praticamente idêntico ao encontrado na poliarterite nodosa. Entretanto, diferencia-se da PAN por acometer os pulmões e os rins de forma muito semelhante às outras VAA. A PAN, quando envolve o pulmão, só acomete ramos das artérias brônquicas, poupando ramos das artérias pulmonares. Na PAM, com frequência são encontrados infiltrados pulmonares migratórios, semelhantes aos da EGPA, e hemorragia alveolar idêntica à que ocorre na GPA. A forma clássica da PAN, diferentemente da PAM, se manifesta inicialmente de forma mais agressiva, evoluindo com hipertensão arterial de difícil controle e insuficiência renal, causadas por isquemia cortical decorrente do envolvimento das artérias arqueadas renais, e com áreas em cunha de necrose nos rins. O sedimento

Quadro 1. Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para a classificação da granulomatose de Wegener (GW), atualmente denominada granulomatose com poliangiite (GPA)
1. Inflamação oral ou nasal (úlceras orais dolorosas ou não ou descarga nasal purulenta)
2. Radiografia de tórax com nódulos, infiltrados fixos ou cavidades
3. Sedimento urinário alterado (hematúria microscópica com ou sem cilindros)
4. Inflamação granulomatosa na biópsia de uma artéria ou área perivascular.
Necessidade da presença de 2 ou mais destes critérios. Critérios elaborados para classificar pacientes portadores de vasculites sistêmicas, e não para diagnóstico da GW.

Quadro 2. Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para a classificação da síndrome de Churg-Strauss, atualmente denominada granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA)
1. Asma (história de chiado ou achado de sibilos expiratórios difusos)
2. Hemograma com eosinofilia de mais de 10% na contagem diferencial
3. Mononeuropatia (incluindo mononeurite múltipla) ou polineuropatia
4. Radiografia simples de tórax com opacidade pulmonar migratória
5. Anormalidade de seios paranasais
6. Biópsia mostrando acúmulo de eosinófilos nas áreas extravasculares
Para ser classificado como portador de síndrome de Churg-Strauss, o paciente deve apresentar pelo menos 4 desses 6 critérios.

urinário nestes doentes em geral é pouco alterado. Na PAM em contraste, o quadro renal é de uma glomerulonefrite pauci-imune, com proteinúria e hematúria importantes, e evolução mais lenta para hipertensão arterial e insuficiência renal. Em geral, a biópsia renal não distingue a PAM da GPA ou da EGPA. Existe uma forma de glomerulonefrite denominada glomerulonefrite necrosante limitada ao rim, que também está associada ao p-ANCA e ao anticorpo anti-MPO. Essa forma de glomerulonefrite é considerada uma forma da PAM limitada ao rim.

Como a maior aceitação da PAM como entidade clínica distinta da PAN e das outras VAA se deu apenas após a reunião de consenso de Chapel-Hill, em 1994[9], ainda estão em desenvolvimento critérios que sejam amplamente aceitos para o diagnóstico de PAM[10,11]. Como o seu tratamento é muito semelhante ao das outras VAA, em geral os estudos agrupam a PAM com a GPA e a EGPA no desenvolvimento de protocolos terapêuticos.

Tratamento das VAA

Nesta seção, é discutido sobretudo o tratamento da GPA, o qual é dividido em duas fases. A primeira fase consiste na terapia de indução de remissão baseada na combinação de glicocorticoides e outros imunossupressores, ciclofosfamida ou, em certos contextos, rituximabe. Uma vez atingida a remissão, o tratamento é trocado para um regime de manutenção, para diminuir o risco de recidiva e também minimizar, o máximo possível, o risco de eventos adversos.

Tratamento de indução da GPA

O glicocorticoide pode rapidamente atenuar os sintomas da GPA, porém, se prescrita de forma isolada, esta medicação não é capaz de atingir ou manter a remissão da doença. Seu uso prologado em altas doses também é associado com maior risco de eventos adversos graves, como infecções, osteoporose e diabete.

A dose inicial de glicocorticoide é 1 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, às vezes precedido por pulsoterapia de metilprednisolona (nos pacientes com doença mais grave): 7,5 a 15 mg/kg/dia por 3 dias consecutivos. Após as 2 primeiras semanas de tratamento, a dose de glicocorticoide deve ser diminuída por aproximadamente 10% a cada 2 semanas. Vários esquemas de diminuição da dose têm sido propostos, e o tempo de duração de uso do glicocorticoide permanece em debate. Nos EUA, muitos centros consideram inútil e até perigoso manter por mais do que 6 meses[12]. No entanto, a maioria dos clínicos ainda prescreve os glicocorticoides por um tempo maior, mas em dose baixa, de 5 mg/dia, às vezes por um período maior que 2 anos.

Resultados de metanálise de vários ensaios conduzidos nas vasculites ANCA associadas sugerem que manter o glicocorticoide por 6 a 12 meses após o surto inicial de atividade de doença pode estar associado a um menor risco de recidiva subsequente[13]. Um estudo randomizado está sendo finalizado e poderá ajudar a responder parte deste questionamento (TAPIR)[14].

A combinação de glicocorticoide e ciclofosfamida permanece, em 2014, o regime de indução de remissão convencional para as formas graves de GPA, atingindo a remissão em mais de 55 a 80% dos pacientes em 6 meses, dependendo de a definição de remissão incluir a cessação de glicocorticoide ou não[15-17]. A ciclofosfamida pode ser administrada via oral (2 mg/kg/dia) diariamente ou sob a forma de pulsoterapia. Pulsos endovenosos de ciclofosfamida devem ser administrados a cada 15 dias por 1 mês na dose de 0,6 g/m² ou 15 mg/kg (dia 1, 15 e 30), após 0,7 g/m² ou 15 mg/kg cada 3 meses[18-20]. A eficácia da administração da ciclofosfamida via oral diária ou em pulsos endovenosos parece ser semelhante em induzir remissão, porém a administração em pulsos EV causa menos infecção e menos neutropenia que a via oral contínua[18-20]. Contudo, o seguimento em longo prazo (mediana 4,3 anos) dos pacientes que entraram no estudo prospectivo CYCLOPS sugeriu que a administração oral para indução era associada como menor taxa de recidiva subsequente[21].

No estudo CYCAZAREM, os resultados mostram que a ciclofosfamida (oral contínua) pode ser descontinuada quando a remissão é obtida, geralmente após 3 a 6 meses, e a medicação pode ser trocada para uma medicação de manutenção de remissão menos tóxica (azatioprina).

O rituximabe (anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra antígeno CD20, que induz depleção de células B) foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) como uma alternativa à ciclofosfamida no tratamento de indução para adultos com GPA-ANCA positivo, forma grave da doença (ou PAM), com base nos resultados randomizados dos estudos RAVE[16] e RITUXVAS[22]. Nestes estudos, o rituximabe não foi inferior a ciclofosfamida, ambos usados com glicocorticoide, para obter remissão em 6 meses. O rituximabe pode ser prescrito na dose 375 mg/m²/semana por 4 semanas (4 × 375 mg/m² - total)[16,22] ou 1 g/infusão nos dias 1 e 15 (1 g × 2 - total)[23].

A decisão de prescrever rituximabe ou ciclofosfamida para indução deve ser baseada em vários fatores, incluindo o custo dessas medicações e as características individuais dos pacientes. No momento, a principal indicação do rituximabe está limitada a pacientes com contraindicação a ciclofosfamida que recidivaram e/ou já tomaram altas doses de ciclofosfamida (French Vasculite Study Group – dose cumulativa > 10 g[24]; British Society for Rheumatology – dose cumulativa de ciclofosfamida deve ser < 25 g)[25]. Mulheres em idade reprodutiva provavelmente representam outra indicação para uso de rituximabe, pelo risco de infertilidade associado à ciclofosfamida. A resposta do rituximabe também parece diferir dependendo da forma da GPA: manifestações granulomatosas respondem menos ou mais lentamente que manifestações vasculíticas[15].

Os eventos adversos do rituximabe incluem: infecções, principalmente do trato respiratório superior; reações infusionais; pneumonia intersticial imunoalérgica; neutro-

penia tardia (2 a 3 meses pós-infusão); e reativação da hepatite B (em indivíduos saudáveis ou portadores crônicos).

Tratamento de manutenção

Na terapia de manutenção, pode-se prescrever azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia, via oral) ou metotrexato (0,3 mg/kg/dia, oral ou subcutâneo, dose máxima de 25 mg/semana) (WEGENT)[17]. O metotrexato deve ser evitado em pacientes com comprometimento da função renal. Mesmo com a terapia de manutenção com azatioprina e metotrexato, recidivas ocorrem em 16% em 18 meses e continuam a aumentar, chegando até 42% em 5 anos[26].

Leflunomida (20 mg/dia) e micofenolato mofetil (2 a 3 g/dia) também podem ser utilizados na terapia de manutenção. Resultados europeus (IMPROVE) demonstraram que o micofenolato mofetil é menos efetivo em evitar recidivas (4 anos da taxa de recidiva: 55% para o grupo do micofenolato mofetil *vs.* 38% para o grupo da azatioprina)[27].

Rituximabe também tem sido utilizado como medicação de manutenção com resultados promissores, na dose de 500 mg a cada 6 meses por um total de 5 doses (MAINRITSAN)[28].

Pacientes com diagnóstico de GPA ANCA-PR3 positivo apresentam maior risco de recidiva que aqueles ANCA-MPO positivo, assim como aqueles com uma experiência prévia de recidivas, com doença pulmonar ou envolvimento orelha-nariz-garganta (*ear-nose-throat* – ENT) e/ou envolvimento cardíaco[29,30].

A presença de insuficiência renal de base é associada com menor risco de recidiva, sugerindo que as formas granulomatosas (ENT, nódulos pulmonares, tumor de órbita) são de mais alto risco de recidiva do que as formas vasculíticas (glomerulonefrite e/ou capilarite pulmonar).

Trimetoprim/sulfametoxazol não pode substituir os imunossupressores, mas a sua prescrição em doses altas (320 mg/1.600 mg/dia) em combinação com regime de imunossupressores para GPA pode diminuir a taxa de recidiva[31]. Nesta dose alta, essa terapêutica não deve ser prescrita para pacientes em uso de metotrexato, em razão do aumento do risco cumulativo de toxicidade da medula óssea.

Tratamento da GPA limitada

Glicocorticoides associados com outros imunossupressores (metotrexato e azatioprina) estão indicados. A dose de imunossupressores deve ser mantida por mais de 1 ano, uma vez que a taxa de recidiva é alta se o metotrexato é retirado após 1 ano de tratamento (70% de recidiva em 18 meses). Abatacepte é outra medicação potencialmente efetiva e segura no tratamento de pacientes com a forma limitada de GPA[32].

Tratamento de recidiva, doença refratária e outros tratamentos

O tratamento da recidiva ocorrendo na terapia de manutenção ou quando o paciente não está mais tomando nenhum imunossupressor é baseado na mesma estratégia de indução de remissão, conforme descrito anteriormente. No entanto, no estudo RAVE, os resultados sugeriram que o rituximabe é mais efetivo que a ciclofosfamida em pacientes tratados para a recidiva[16].

Complicações do trato respiratório alto merecem considerações especiais. Em particular a estenose subglótica, que, uma vez estabelecida, com formação de tecido cicatricial, responde mal ao tratamento imunossupressor. Nestes casos, infiltração locais com glicocorticoide, dilatação mecânica e traqueotomia podem ser necessários. Da mesma forma, infecções persistentes ou recorrentes podem requerer drenagem cirúrgica e irrigação local constante, representando um problema não apenas terapêutico, mas também diagnóstico, uma vez que essas infecções de VAS se confundem com recidivas clínicas da doença.

Imunoglobulina endovenosa tem sido usada para tratar a GPA recidivante ou refratária, com infecção séria ou contraindicação de receber outros imunossupressores, como gestantes com GPA ativa. A dose prescrita é de 2 g/kg/mês, com infusão acima de 6 horas por 2 a 5 dias.

Plasmaférese tem sido proposta em combinação com outros tratamentos de indução-remissão para pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva e/ou hemorragia alveolar. Em pacientes com insuficiência renal (oligúria), necessidade de diálise e/ou creatinina > 500 mcmol/L, a plasmaférese tem mostrado melhora na função renal e recuperação em 1 ano, mas o benefício não foi mantido[33]. Quando prescrita, a plasmaférese consiste de 7 sessões acima de 2 semanas, com 60 mL/kg de plasma substituído em cada sessão por 4 ou 5% de albumina e/ou plasma fresco congelado, no caso de hemorragia alveolar.

Considerações finais

Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) são um grupo de anticorpos contra enzimas neutrofílicas extremamente úteis no diagnóstico de vasculites sistêmicas de pequenos vasos [granulomatose com poliangiíte (GPA) (anteriormente denominada granulomatose de Wegener), poliangiite microscópica (PAM) e granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA) (anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss) e certas glomerulonefrites necrosantes.

O padrão clássico (c-ANCA) é altamente específico para a granulomatose com poliangiite (GPA), enquanto o padrão perinuclear ocorre nas vasculites de pequenos vasos, glomerulonefrites necrosantes e outras doenças fora do espectro das vasculites.

Referências bibliográficas

1. Van Der Woude FJ, Rasmussen N. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet. 1985;1:425-9.
2. Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2007;19:17-24.
3. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum. 2000;43:1021.
4. Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J, Akst LM, Eliachar I. Treatment of subglottic stenosis due to Wegener's granulomatosis with intralesional corticosteroids and dilatation. J Rheumatol. 2003;30:1017.
5. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. Kidney Int. 2002;61:80.
6. Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafirakis P, Sangwan V, Nguyen Q et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. J Rheumatol. 2001;28:1025.
7. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: Clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. J Am Acad Dermatol. 1994;31:605.
8. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 – Criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 1990;33:1101.
9. Churg J, Strauss L. Allergic angiitis and periarteritis nodosa. Am J Pathol. 1951;27: 277-301.
10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994;37:187-92.
11. Sørensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitic patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. Ann Rheum Dis. 2000;59:478-82.
12. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(2):240-7.
13. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(8):1166-73.
14. The Assessment of Prednisone in Remission Trial (TAPIR) - Patient Centric Approach. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01933724.
15. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. Arthritis Rheum. 2011;63:257-66.
16. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:221-32.
17. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2008;359:2790-803.
18. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 1997;40:2187-98.
19. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. Arthritis Rheum. 1998;41:1835-44.
20. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150:670-80.
21. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. Ann Rheum Dis. 2012;71:955-60.
22. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:211-20.
23. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KG et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum. 2009;60:2156-68.
24. Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, Gobert P, Godmer P, Hachulla É et al. Rituximab: recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. Presse Med. 2013;42:1317-30.
25. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(12):2306-9.
26. Sanders JS, Slot MC, Stegeman CA. Maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med. 2003;349:2072-3; author reply -3.
27. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304:2381-8.
28. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2014;371:1771-80.
29. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. Arthritis Rheum. 2008;58:2908-18.
30. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum. 2012;64:542-8.
31. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. N Engl J Med. 1996;335:16-20.
32. Langford CA, Monach PA, Specks U, Seo P, Cuthbertson D, McAlear CA et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-Ig) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Ann Rheum Dis. 2014;73:1376-9.
33. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol. 2007;18: 2180-8.

Vasculite de Artérias de Grande Calibre

Mauricio Levy Neto
Samuel Katsuyuki Shinjo
Ana Luisa Garcia Calich
Rosa Maria Rodrigues Pereira

SUMÁRIO

Arterite de células gigantes (arterite temporal)

Definições

A arterite de células gigantes (ACG), também conhecida como arterite temporal, cefaleia de Horton ou arterite cranial, é uma vasculite que afeta artérias de grande e médio calibres, com preferência para ramos extracranianos das carótidas, em especial a artéria temporal superficial de indivíduos com mais de 50 anos de idade[1].

Dados epidemiológicos

A arterite temporal é a vasculite sistêmica mais frequente nos países localizados mais próximos aos polos, como Noruega, Suécia, Dinamarca e Islândia. Nestes países, sua incidência anual é estimada em mais de 20/100.000. Em países com menor latitude, como Itália, França, Espanha e Israel, essa incidência cai a menos da metade[2]. Ela também incide mais em brancos do que em amarelos ou negros. A idade média de início é de cerca de 70 anos e quase nunca ocorre antes dos 50 anos. A proporção de mulheres para homens é de cerca de 3:1[1].

Etiologia e fisiopatologia

Mecanismos ainda pouco conhecidos causam a ativação de macrófagos e linfócitos T junto à *vasa vasorum* das artérias envolvidas. Os linfócitos T infiltram a parede, sofrem expansão clonal e produzem interferon-gama. Os macrófagos formam as células gigantes, produzem IL-1 e IL-6 e secretam metaloproteases e óxido nítrico, que são lesivos à parede. Com essa ativação imunológica, há destruição da camada elástica interna da artéria. Adicionalmente, ocorre também produção de fatores angiogênicos (PDGF e VEGF) que auxiliam na destruição da parede e provocam hiperplasia da íntima, o que predispõe à trombose. Por motivos ainda pouco claros, existe associação da arterite temporal com a presença do HLA DR-4, e a presença do seu subtipo DRB1*04 está associada com maior risco, maior gravidade e maior chance de recorrência da doença. Associação com variantes polimórficas dos genes do TNF-alfa, do ICAM-1 e do IL1-RA também foi descrita[1,3].

Quadro clínico

História clínica

O início da doença pode ser insidioso ou abrupto, e a maioria dos doentes apresenta a chamada síndrome constitucional, caracterizada por manifestações sistêmicas pouco características, como anorexia, perda de peso, febre baixa, fadiga e depressão. Em alguns casos, febre de origem indeterminada pode ser o quadro predominante.

Em geral, a cefaleia, de forte intensidade, e localizada apenas em uma área da cabeça, é o sintoma mais comum. Ela normalmente ocorre no início, podendo ser o primeiro sintoma da doença. Hipersensibilidade da re-

gião temporal com incômodo ao usar óculos, pentear os cabelos ou apoiar a cabeça no travesseiro à noite é queixa frequente.

Uma das manifestações mais específicas da arterite temporal é a claudicação de mandíbula, com dor em músculo masseter ou temporal relacionada ao esforço de falar ou mastigar que desaparece com o repouso. Às vezes, as dores são mais intensas na região retroauricular ou na articulação temporomandibular. Claudicação ou parestesia de língua também podem ocorrer.

Sintomas oculares, como borramento visual, diplopia, amaurose fugaz e escotomas, ocorrem em cerca de um terço dos pacientes e prenunciam a evolução para perda súbita e definitiva da visão. Essa perda de visão se deve, em geral, à neurite óptica isquêmica, resultado da oclusão de ramos ciliares posteriores da artéria oftálmica, mas pode ocorrer por oclusão de artéria central da retina. Perda de memória, convulsões, quadros demenciais ou ataques isquêmicos transitórios podem ocorrer por acometimentos de ramos intracranianos de carótidas ou vertebrais.

É possível que ocorra inflamação da aorta, com dilatação da ascendente, que leva à insuficiência aórtica ou obstrução de ramos da croça e até mesmo de ramos abdominais. Neste caso, os sintomas vão variar conforme o território irrigado pelos ramos. Claudicação de membros superiores ocorre se houver envolvimento de subclávias ou axilares; claudicação de membros inferiores, em caso de comprometimento de ilíacas ou femorais; e claudicação abdominal, em caso de envolvimento das mesentéricas. Hipertensão renovascular e insuficiência renal podem ocorrer se as renais forem afetadas.

A polimialgia reumática é considerada uma doença relacionada à arterite temporal e será discutida a seguir. Os dados clínicos que mais fortalecem a hipótese diagnóstica em um caso suspeito são a claudicação de mandíbula e a diplopia[4].

Exame clínico

O espessamento da artéria temporal, com nodulações, rigidez da parede e diminuição ou ausência de pulsos, é o achado mais sugestivo do exame físico. Sopros decorrentes de estenoses em subclávias ou carótidas e da insuficiência de válvula aórtica podem ocorrer. Diminuição de pulsos periféricos ou diferença de pressão arterial entre membros sugerem envolvimento de ramos da aorta.

As manifestações clínicas mais importantes da arterite temporal e os critérios do *American College of Rheumatology*[5] para a classificação da arterite temporal são mostrados respectivamente nos Quadros 1 e 2.

Para fim de classificação, um paciente deve ser considerado como portador de arterite de células gigantes (temporal) se pelo menos três desses cinco critérios estiverem presentes. A positividade para três critérios confere sensibilidade de 93,5% e especificidade de 91,2%[5].

Quadro 1. Manifestações clínicas da arterite temporal

Frequentes	**Cefaleia**
	Anormalidade em artéria temporal
Comuns	Síndrome constitucional (febre, anorexia, emagrecimento, indisposição)
	Claudicação de mandíbula
	Polimialgia reumática
	Diplopia e outras manifestações isquêmicas oculares
Raras	Claudicação de língua
	Perda irreversível da visão
	Disfagia
	Claudicação de membros superiores
	Acidente vascular cerebral
	Artrites periféricas
	Distúrbios vestibulares e hipoacusia
	Neuropatias periféricas

Quadro 2. Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para a classificação da arterite de células gigantes (temporal)

1. Idade de início da doença · 50 anos	Aparecimento dos sinais ou sintomas aos 50 anos ou mais
2. Cefaleia recente	Início ou aparecimento de um novo tipo de dor de cabeça
3. Anormalidade da artéria temporal	Dor à palpação ou diminuição de pulso na artéria temporal não relacionada com a aterosclerose de artérias cervicais
4. Velocidade de hemossedimentação elevada	Velocidade de hemossedimentação > 50 mm/hora pelo método de Westergren
5. Biópsia arterial anormal	Biópsia arterial mostrando vasculite caracterizada por predomínio de infiltrado mononuclear ou granulomatoso, geralmente com células gigantes multinucleadas

Exames complementares

Provas de atividade elevadas ajudam no diagnóstico da doença. A velocidade de hemossedimentação (VHS) é quase sempre muito elevada, entre 80 e 100 mm/hora. Anemia de doença crônica frequentemente está presente. Plaquetose acima de 375.000/mm^3 sugere fortemente a doença em um caso duvidoso[4]. Outros exames auxiliam apenas para diferenciar a doença de outras eventuais hipóteses diagnósticas, em geral doenças infecciosas ou neoplásicas.

A ultrassonografia com Doppler das artérias temporais pode ser útil para indicar o local a ser biopsiado. A biópsia de artéria temporal deve ser indicada e o maior

segmento possível da artéria deve ser retirado e analisado. O achado de infiltrado inflamatório mononuclear com células gigantes é o padrão de referência para o diagnóstico da doença. No entanto, muitos pacientes apresentam biópsia negativa mesmo se as duas artérias temporais forem biopsiadas.

Tratamento

Glicocorticoide em altas doses é o tratamento de escolha para a arterite temporal. Habitualmente, usa-se prednisona em dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia. A dose de 0,5 mg/kg está associada a maior risco de recorrência de atividade da doença e de amaurose do que a de 1 mg/kg, mas é preferida nos pacientes com complicações clínicas prévias importantes, como insuficiência ou arritmia cardíaca e diabete melito ou osteoporose, pois, nestas, a morbimortalidade associadas ao uso de corticosteroides são significativas. Para pacientes com quadro ocular, pode ser administrada pulsoterapia com metilprednisolona. A resposta brilhante ao corticosteroide é a regra, com grande melhora dos sintomas e normalização das provas de fase aguda em até 3 dias, na maioria dos casos. Após 1 mês da melhora clínica, as doses de prednisona podem ser lenta e gradativamente diminuídas por cerca de 2 anos, até a sua retirada total. Recorrências da atividade da doença são frequentes após a redução abaixo de 20 mg/dia. Neste caso, em geral, consegue-se controlar novamente a atividade da doença administrando-se o dobro da dose anterior à recidiva. Embora ainda existam controvérsias a respeito, para casos refratários ou com recidivas, está indicada a utilização conjunta de imunossupressores, como metotrexato, leflunomida ou azatioprina[3,6].

Nos casos refratários à associação de prednisona com imunossupressores, o tratamento com inibidores de IL-6 pode ser útil, permitindo a retirada do glicocorticoide[7,8].

O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser indicado para todos os pacientes que não tenham contraindicação, pois seu uso diminui o risco de complicações isquêmicas tardias[9]. Investigação e consequente profilaxia ou tratamento de osteoporose estão indicados para todos os pacientes.

Polimialgia reumática

A polimialgia reumática (PMR) é uma doença inflamatória sistêmica que ocorre em indivíduos acima de 50 anos de idade e é comumente associada a elevados valores de VHS e anemia. Faz parte do espectro da arterite de células gigantes (ACG) ou arterite temporal. É uma doença muito mais frequente que a ACG. Assim, mais da metade dos pacientes com ACG apresentam sintomas clínicos característicos de PMR, mas menos de 1/5 dos pacientes com PMR apresentam ou desenvolvem ACG na evolução da doença. Esse espectro de diferentes doenças com apresentação clínica semelhante tem importante implicação diagnóstica, terapêutica e patogênica.

Dados epidemiológicos

Nos Estados Unidos, a PMR afeta aproximadamente 1 em 1.000 adultos com mais de 50 anos de idade, com um pico de incidência entre 60 e 80 anos. Entretanto, existem vários casos de PMR bem documentados na literatura (geralmente em associação com ACG) em indivíduos com menos de 50 anos. Sessenta por cento dos pacientes são mulheres.

A incidência anual varia geograficamente. Na Europa, a taxa de incidência é maior na região norte (113 por 100.000/ano) e muito menor no sul (13 por 100.000/ano). Poucos indivíduos não brancos têm sido incluídos na maioria das séries descritas; no entanto, PMR ocorre em afroamericanos, e a apresentação e a resposta à terapêutica são semelhantes às dos brancos.

Manifestações clínicas

A PMR é caracterizada por um início subagudo ou crônico de dores difusas pelo corpo, rigidez matinal e dolorimento na região cervical, ombros e cintura pélvica em pacientes acima dos 50 anos. Os sintomas são geralmente simétricos, mas pode ocorrer assimetria da gravidade da dor. Alguns pacientes queixam-se de fraqueza, fadiga, anorexia, perda de peso e febre, porém, o pico de febre alta que pode ocorrer na ACG é raro em pacientes que apresentam PMR isolada.

Sinovite e bursite são consideradas as causas de desconforto e rigidez encontrados nesses pacientes. Contudo, como os ombros e os quadris são envoltos por grandes músculos, não é comum detectá-las no exame físico. Diferentemente, sinovite palpável nas articulações periféricas (joelhos, punhos, metacarpofalângicas) é relativamente comum na PMR, sendo relatada em 12 a 77% dos pacientes[10,11]. A sinovite é leve, pode ser transitória e responde com rapidez ao uso de esteroides.

Alguns pacientes apresentam edema depressível nas mãos, nos punhos, nos tornozelos e no dorso dos pés por tenossinovite dos dorsiflexores. Tenossinovite dos flexores palmares pode provocar síndrome do túnel do carpo, que ocorre em aproximadamente 10 a 14% dos pacientes com PMR[10]. O exame objetivo de força muscular é prejudicado pela dor intensa e, em geral, quando evidente, deve-se à atrofia por desuso nos casos com grande retardo no diagnóstico.

Achados laboratoriais

O achado laboratorial característico é a elevação da VHS, que pode exceder 100 mm/hora, contudo, valores abaixo de 40 mm/hora são vistos em 7 a 22% dos pacientes[12]. Isto é mais comum naqueles pacientes com doença limitada, com poucos sintomas sistêmicos e naqueles já tratados com corticosteroide. A proteína C reativa (PCR) também se encontra elevada nesses pacien-

tes, e alguns autores sugerem que ela pode ser mais sensível para monitorar recidivas desta doença[13].

Anemia normocítica é vista em 50% dos pacientes. Plaquetose e leucocitose podem ser encontradas quando a doença está ativa. A frequência de fator reumatoide, fator antinúcleo e outros autoanticorpos é semelhante a controles pareados por idade.

Achados de imagem

Radiografias de rotina das articulações inflamadas raramente demonstram qualquer alteração em pacientes com PMR. Por outro lado, a imagem de ressonância magnética (RM) confirma que a PMR envolve inflamação de estruturas sinoviais extra-articulares. Assim, a RM de mãos e pés de pacientes com PMR frequentemente demonstra inflamação de tendões sinoviais, flexores, tibial posterior e tenossinovite de fíbula[10]. Além disso, a RM de ombro revela bursite subacromial e subdeltóidea na maioria dos pacientes com PMR ativa.

A ultrassonografia também demonstra derrame na região do ombro. Estudo ultrassonográfico analisando 57 pacientes com PMR e 114 controles demonstrou derrame bilateral em 96 e 4% em pacientes e controles, respectivamente[14].

Tomografia com emissão de pósitron (PET-CT) é utilizada em pacientes com ACG, e um aumento da captação em aorta e grandes vasos tem sido observado em alguns casos. Em um estudo com 13 pacientes com suspeita de PMR que realizaram PET-*scan* com 18-fluorodeoxiglicose antes do uso de corticosteroide, 12 tiveram aumento da captação em regiões vasculares, sugerindo vasculite de grandes vasos[15]. Estes achados podem indicar que a inflamação subclínica de grandes vasos na PMR é mais comum que previamente suposta, configurando a entidade denominada polimialgia arterítica.

Diagnóstico

Não existem critérios validados para o diagnóstico de PMR. Muitos trabalhos utilizaram os critérios mostrados no Quadro 3[16].

Estudo de 2012 propôs critérios provisórios para polimialgia reumática, os quais estão sendo avaliados prospectivamente por força tarefa conjunta do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e pela Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR). Estes são mostrados no Quadro 4[17].

O diagnóstico diferencial de PMR inclui artrite reumatoide, hipotireoidismo, endocardite infecciosa, fibromialgia, malignidade, polimiosite, bursite/tendinite e amiloidose.

O preenchimento de todos os critérios é necessário para o diagnóstico de polimialgia reumática[16].

Pacientes com mais de 50 anos de idade, com início recente de dor bilateral de ombros não explicável por outro diagnóstico, que apresentem provas de fase aguda elevadas (VHS ou PCR), podem ser classificados como portador de PMR se somarem pelo menos 5 pontos no escore de critérios aqui descritos[17].

Quadro 3. Critérios de Healey para polimialgia reumática[16]
Dor persistente por pelo menos 1 mês envolvendo duas das seguintes áreas: pescoço, ombros e cintura pélvica
Rigidez matinal por mais de 1 hora
Rápida resposta a prednisona (√ 20 mg)
Ausência de outras doenças capazes de causar os sintomas musculoesqueléticos
Idade maior que 50 anos
Velocidade de hemossedimentação maior que 40 mm/hora

Quadro 4. Critérios provisórios para polimialgia reumática[17]

Critérios clínicos	Pontos
Rigidez matinal maior que 45 minutos	2
Dor e limitação de amplitude de movimento do quadril de início recente	1
Anti-CCP e fator reumatoide negativos	2
Ausência de outras dores articulares	1
Critérios ultrassonográficos	
Bursite subdeltóidea, tenossinovite bicipital ou sinovite glenoumeral em pelo menos um ombro e bursite trocantérica ou sinovite de quadril em pelo menos uma coxofemoral	1
Ambos os ombros com bursite subdeltóidea, tenossinovite bicipital ou sinovite glenoumeral	1

Tratamento

A PMR é caracterizada por uma rápida resposta ao glicocorticoide, geralmente em doses baixas[16].

A maioria dos sintomas resolve-se em 48 a 72 horas; o VHS, a anemia e a trombocitose normalizam após 7 a 10 dias.

Terapia inicial

Dependendo do peso do paciente e da gravidade dos sintomas, a dose inicial de prednisona pode variar de 7,5 a 20 mg/dia. A dose deve ser aumentada se os sintomas não forem controlados em 1 semana. O diagnóstico diferencial com ACG e síndrome paraneoplásica deve ser feito nestes pacientes. Ocasionalmente, os pacientes referem que dose única diária de prednisona não alivia a dor noturna ou a rigidez; nestes casos, o uso de doses divididas pode ser suficiente para o controle dos sintomas.

Fase de manutenção e redução de dose

A dose efetiva de esteroide deve ser mantida por 2 a 4 semanas após a dor e a rigidez terem sido resolvidas. A dose deve então ser gradualmente reduzida a cada 2 a 4 semanas por, aproximadamente, 10%, encontrando a me-

nor quantidade necessária para manter a supressão dos sintomas. Quando a dose atingir menos que 10 mg/dia, é conveniente reduzir lentamente, ao redor de 1 mg/mês.

Recidivas

Ocorrem em 25 a 50% dos pacientes. Reaparecimento dos sintomas pode ocorrer durante a fase de manutenção ou durante a redução da dose. Em geral, isto ocorre nos pacientes em que a dose do esteroide é reduzida mais rapidamente que o preconizado.

O tratamento de pacientes com PMR pode resultar em uma alta incidência de efeitos colaterais secundários ao uso de glicocorticoides: hiperglicemia, hipertensão, osteoporose, fraturas vertebrais e não vertebrais, catarata, etc. Como a maioria desses pacientes necessita de glicocorticoides por mais que 6 meses, a suplementação com cálcio e vitamina D está indicada, assim como o uso profilático ou terapêutico de bisfosfonatos.

Entre pacientes com PMR que apresentam efeitos colaterais induzidos pelo glicocorticoide, a associação de metotrexato (MTX) pode estar indicada como agente poupador de esteroide, sugerida por alguns estudos, mas não por todos[18-21].

Prognóstico

Na maioria dos pacientes, a PMR é uma doença de curso autolimitado, com duração de meses a anos, e a terapia com glicocorticoide pode, eventualmente, ser descontinuada. Não existe evidência do aumento da mortalidade associado à doença, mas sim à terapia. Assim, esforços devem ser feitos para controlar os sintomas com a menor dose de glicocorticoide, evitando seus efeitos colaterais.

Arterite de Takayasu

Definições

A arterite de Takayasu é uma vasculite sistêmica que atinge sobretudo mulheres jovens e acomete a aorta, seus ramos primários e as artérias pulmonares. Tem ampla sinonímia, já tendo sido descrita como aortite esclerosante, coarctação reversa, síndrome do arco aórtico, doença sem pulsos, arterite primária da aorta, aortite estenosante, tromboarteriopatia oclusiva, síndrome da aortite, aortoarterite medial idiopática e aortoarterite inespecífica.

Qualquer ramo da aorta pode ser atingido e diversos sítios topográficos foram descritos conforme a localização do envolvimento. A mais recente dessas classificações é a da Universidade de Tóquio[22], que divide a doença nos tipos descritos no Quadro 5. Na casuística do Ambulatório de Vasculites do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), os tipos mais frequentes são o I e o V (Figura 1).

Quadro 5. Classificações da Universidade de Tóquio de acordo com o envolvimento da aorta segundo os achados angiográficos

Tipo de envolvimento	Achados angiográficos
Tipo I	Envolvimento dos ramos do arco aórtico
Tipo IIa	Envolvimento de aorta ascendente, arco aórtico e ramos
Tipo IIb	Envolvimento de aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos e aorta descendente torácica
Tipo III	Envolvimento de aorta descendente torácica, aorta abdominal e/ou artéria renal
Tipo IV	Envolvimento somente da aorta abdominal e/ou da artéria renal
Tipo V	Envolvimento combinado do tipo IIb e IV

Tipo I 24% | Tipo IIa 7% | Tipo IIb 4% | Tipo III 6% | Tipo IV 4% | Tipo V 54%

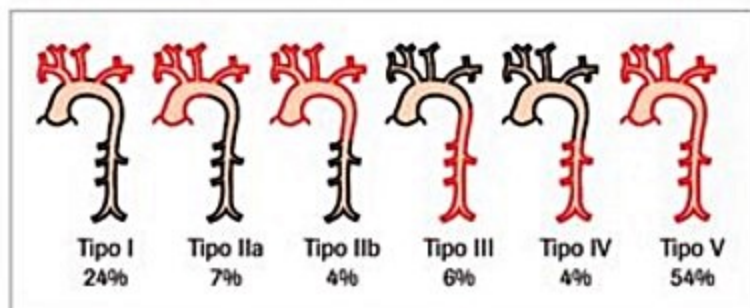



Figura 1. Tipos topográficos e frequência destes acometimentos nos pacientes do Ambulatório de Vasculites do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP (Número de pacientes avaliados = 178). Tipo I: envolvimento dos ramos do arco aórtico (24%); Tipo II: envolvimento do arco aórtico e seus ramos; Tipo IIa: envolvimento da aorta ascendente, arco aórtico e ramos (7%); Tipo IIb: envolvimento da aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos e aorta descendente torácica (4%); Tipo III: envolvimento da aorta descendente torácica, aorta abdominal e/ou artéria renal (6%); Tipo IV: envolvimento somente da aorta abdominal e/ou artéria renal (4%); Tipo V: envolvimento combinado do tipo IIb e IV (54%). Na figura, o acometimento da aorta está representado em vermelho.

Dados epidemiológicos

É uma doença rara que predomina na Ásia, mas que ocorre em todo o mundo. Na Suécia, sua incidência anual foi estimada em 1,2 por 1.000.000 e, nos Estados Unidos, em 2,6 por 1.000.000. No Japão, parece ser cerca de 10 vezes mais frequente que nos Estados Unidos. Na América Latina, também parece ser muito mais frequente que na Europa e nos Estados Unidos.

Não só a prevalência, mas também os tipos topográficos parecem sofrer grandes variações étnicas e geográficas, sendo descrita alta frequência de envolvimento abdominal exclusivo (tipo IV) na Índia, onde é a principal causa de hipertensão renovascular em jovens. Também foi descrita alta frequência de envolvimento de artérias pulmonares no México.

O início da doença se dá entre os 15 e os 35 anos de idade, na maioria dos casos, e muito raramente ocorre de-

pois dos 50 anos. O sexo feminino é cerca de 10 vezes mais frequentemente acometido que o masculino.

Etiologia e fisiopatologia

Sua etiologia é desconhecida. Acredita-se que fatores genéticos e ambientais participem conjuntamente no desencadeamento da doença. Casos de gêmeos idênticos concordantes para a doença foram descritos, inclusive um par criado separadamente. A doença parece ser mais frequente em países com maior prevalência de tuberculose. Pacientes e familiares costumam apresentar mais antecedentes de tuberculose, bem como reação ao PPD mais forte do que a população da mesma localidade. Tratamento empírico para tuberculose, entretanto, não parece modificar o curso da doença. O grande predomínio em mulheres jovens, entre a menarca e a menopausa, faz pressupor participação de hormônios femininos no seu desencadeamento.

O processo patológico parece começar na porção da parede arterial entre as camadas média e adventícia e progride envolvendo toda a parede arterial. Um infiltrado celular mononuclear invade a parede, aparentemente através dos vasos da *vasa vasorum*, e ocorrem formação de granuloma com células gigantes e destruição da parede do vaso. Na maioria dos casos, a doença evolui de forma muito lenta, e o processo inflamatório é progressivamente substituído por fibrose, que predomina na camada adventícia e leva lentamente à oclusão arterial. De forma simultânea, ocorre proliferação da camada íntima que predispõe à trombose. Nos casos mais graves, com envolvimento mais extenso e mais rápido da parede, que em geral são acompanhados de febre, costuma ocorrer formação de aneurismas. Depois de muitos anos de evolução da doença, passa a se somar ao processo próprio da doença a formação de placas de ateroma, que parece ocorrer em maior quantidade nas artérias previamente lesadas. De forma geral, em cerca de 3/4 das artérias acometidas predominam os estreitamentos do calibre, que variam de estenoses leves a oclusão da artéria. Dilatações arteriais, entretanto, costumam predominar na aorta ascendente e, com frequência, provocam insuficiência aórtica.

Quadro clínico

História clínica

O quadro clínico da arterite de Takayasu varia conforme o local do acometimento, a gravidade, a velocidade e a duração do envolvimento arterial. Alguns pacientes evoluem de forma extremamente lenta e totalmente assintomática, e a doença é descoberta de maneira casual em uma consulta por outro motivo. Os achados que levam à suspeita nestes casos são diminuição de pulso, presença de sopro ou assimetria da medida da pressão arterial nos membros. Classicamente, a doença evolui em duas fases clínicas distintas: a pré-estenótica e a pós-estenótica.

Na fase pré-estenótica, o paciente apresenta manifestações sistêmicas inespecíficas, com sintomas como febre, emagrecimento, indisposição, cefaleia, dor torácica atípica, dor abdominal ou eritema nodoso. Às vezes, são extremamente exuberantes e levam o paciente a acompanhamento médico e investigação exaustiva, a qual pode durar meses ou anos. Nesta fase, é muito difícil estabelecer o diagnóstico, pois o processo inflamatório está ocorrendo nas grandes artérias sem que se consiga evidenciá-lo. Após esta fase, o paciente pode ou não apresentar um período assintomático de semanas, meses ou anos até o início da segunda fase.

Na fase pós-estenótica, predominam os sintomas de isquemia de órgãos, e suas manifestações variam conforme o território arterial envolvido, como mostrado no Quadro 6. Em alguns casos, a diminuição progressiva do calibre da artéria ocorre de forma tão lenta que há tempo hábil para o desenvolvimento de circulação arterial colateral. Nestes casos, surpreendentemente, pode não ocorrer qualquer complicação, mesmo após a oclusão da artéria. Isquemias graves e de evolução rápida são raras, mas podem levar o paciente a óbito ou a dano irreversível. As mais temíveis são a cardíaca, com infarto agudo do miocárdio, e a cerebral, com acidente vascular isquêmico. A isquemia renal ocorre em cerca de 1/3 dos pacientes e, na maioria dos casos, provoca hipertensão arterial renovascular de difícil controle medicamentoso ou perda de função renal. Este envolvimento é responsável por mais da metade das indicações cirúrgicas na doença.

Se em vez de estenose houver formação de aneurismas, estes podem se tornar sintomáticos ou complicar com compressões extrínsecas, tromboses com embolias a distância, dissecção ou ruptura. O aneurisma da aorta ascendente provoca com frequência dilatação do anel valvar adjacente, provocando insuficiência aórtica, com consequente insuficiência cardíaca congestiva, outra importante indicação cirúrgica.

Às vezes, a arterite de Takayasu ocorre associada a outras doenças inflamatórias, entre as quais se destacam as doenças inflamatórias intestinais, que ocorrem em até 5% dos pacientes, principalmente a doença de Crohn. Entre as outras, estão incluídos o lúpus eritematoso sistêmico, a espondilite anquilosante, a febre reumática, a glomerulonefrite membranoproliferativa, a granulomatose com poliangiite e a febre familiar do Mediterrâneo.

Exame clínico

O exame físico de um paciente com arterite de Takayasu deve sempre incluir a palpação dos pulsos periféricos à procura de sopros e medida de pressão arterial nos quatro membros. Deve-se estar atento para a diminuição progressiva da intensidade ou o desaparecimento de pulsos, agravamento dos sopros ou frêmitos ou queda da pressão arterial em algum membro. A presença de um sopro novo deve alertar o clínico para a necessidade de repetição de métodos de imagem que permitam avaliar a progressão da doença. Avaliação anual de fundo de olho para verificar a presença de retinopatia isquêmica ou hi-

Quadro 6. Território arterial envolvido em pacientes com arterite de Takayasu e sintomas clínicos associados na fase pós-estenótica

Artérias envolvidas	Complicações
Carótidas	Embaçamento visual, diplopia, amaurose, AIT, AVCi
Vertebrais	Tonturas, síncopes, zumbidos e distúrbios auditivos
Subclávias	Dores, cãibras e fraqueza em membros superiores
Aorta descendente acima das renais ou renais	HAS, AIT, AVC, retinopatia hipertensiva, insuficiência aórtica, miocardiopatia isquêmica
Mesentéricas	Dores abdominais pós-alimentares, isquemia mesentérica
Aorta abdominal abaixo das renais ou ilíacas	Dores, cãibras e fraqueza em membros inferiores
Pulmonares	Dispneia, trombose pulmonar, hipertensão pulmonar.
Coronárias	Angina, IAM, miocardiopatia isquêmica

AIT: ataque isquêmico transitório; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio.

pertensiva é recomendável naqueles com estenoses significativas de carótidas. Deve-se lembrar que pacientes com envolvimento difuso podem ter a pressão arterial subestimada em todos os membros.

Poucos dados do exame físico indicam atividade da doença; entre eles, está a dor carotídea, que é pulsátil e desencadeada pela compressão da artéria, devendo ser claramente diferenciada de dores musculares, da faringe ou da tireoide. Outro achado do exame físico que sugere atividade de doença é a presença de eritema nodoso.

Diagnóstico/exames complementares

Pelo risco envolvido, é impossível indicar biópsia de grandes artérias, a não ser que exista indicação cirúrgica, que só ocorre na evolução em cerca de 1/3 dos pacientes. Por isso, diferentemente das outras vasculites, o diagnóstico de arterite de Takayasu não se baseia na biópsia. Como não existe exame marcador para esta doença, seu diagnóstico se baseia no aspecto das lesões por método de imagem, que há muitos anos vem sendo feito por arteriografia digital (Figura 2). Mais recentemente, este exame vem sendo substituído pela angiotomografia (Figura 3). Os achados arteriográficos considerados mais sugestivos de arterite de Takayasu são:

- Presença tanto de aneurismas como de estenoses na aorta.
- Ponto de maior estenose de subclávias entre 1 cm proximal e 3 cm distal ao óstio da artéria vertebral.
- Ponto de maior estenose de carótidas comuns no trecho de 5 cm que se inicia 2 cm após a sua origem.
- Associação de lesões em aorta ou ramos com lesões em artérias pulmonares.

O índice quantitativo para diagnóstico radiológico de arterite de Takayasu descrito por Fiessinger et al.[23] é mostrado no Quadro 7.

Figura 2. Arteriografia digital de paciente com arterite de Takayasu com estenose crítica de subclávia esquerda e carótida comum esquerda e estenose de carótida comum direita.

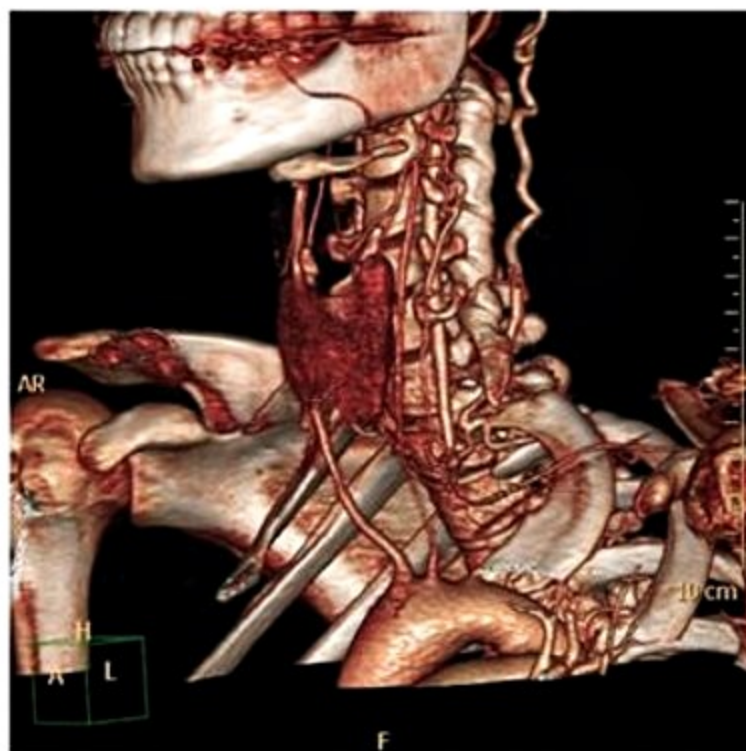



Figura 3. Angiotomografia cervical evidenciando oclusão de subclávia esquerda, carótida comum esquerda e síndrome do roubo de fluxo da vertebral.

Quadro 7. Critérios radiológicos para arterite de Takayasu[23]

Critério	Escore
Associação de ectasia e estenose da aorta	10
Estenose da aorta	5
Acometimento de carótida comum	4
Acometimento de subclávia pós-vertebral	4
Acometimento de artérias pulmonares	5
Espessamento da parede arterial	4
Pacientes com pelo menos 10 pontos de escore são considerados portadores de arterite de Takayasu[23].	

As lesões na arterite de Takayasu costumam poupar os óstios, com exceção das artérias coronárias, onde esta oclusão se deve ao envolvimento da aorta ascendente. Em geral, as lesões são longas, em forma de ampulheta e se diferenciam de outras doenças que causam estenoses arteriais, como as displasias fibromusculares e a aterosclerose, que costumam ser mais focais. Outras doenças não inflamatórias que, em vez de estenose, causam aneurismas arteriais, como a doença de Ehlers-Danlos tipo IV e a síndrome de Marfan, também podem ser confundidas com a arterite de Takayasu. Entretanto, nenhuma destas doenças costuma apresentar elevações significativas das provas de fase aguda, como ocorre na arterite de Takayasu, que, quando em atividade, frequentemente mostra hemossedimentação maior que 50 mm na primeira hora (Westergreen) e proteína C reativa maior que 30 mg/dL. A anemia de doença crônica e a plaquetose podem também ser utilizadas como parâmetro de atividade. Esses exames, em geral, são utilizados também para monitorar longitudinalmente a atividade da doença e a resposta ao tratamento. Alguns pacientes, entretanto, apresentam provas de fase aguda pouco alteradas, mesmo em atividade, e outros, mesmo fora de atividade, permanecem sempre com provas inflamatórias de fase aguda elevadas.

Vasculites de vasos variáveis, como a síndrome de Cogan e a doença de Behçet, também envolvem artérias de grande calibre e, nesta circunstância, costumam se apresentar com provas inflamatórias extremamente elevadas, podendo ser confundidas com a arterite de Takayasu. Ajuda na diferenciação da primeira a presença de ceratite e do distúrbio vestibular periférico; e da segunda, a presença de úlceras orais e genitais, eventos raros na arterite de Takayasu. O Colégio Americano de Reumatologia desenvolveu critérios sensíveis e específicos para classificar as vasculites sistêmicas, e os critérios para arterite de Takayasu estão no Quadro 8[24].

Para propósito de classificação, um paciente deve ser considerado portador de arterite de Takayasu se pelo menos 3 dos 6 critérios estiverem presentes.

Além dos métodos de imagem e das provas laboratoriais de atividade inflamatória, úteis não apenas no diagnóstico, mas também no acompanhamento dos pacientes, o ecocardiograma e a avaliação de fundo de olho são de grande importância para avaliar a gravidade da doença.

Quadro 8. Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para classificação da arterite de Takayasu[24]

Critério	Definição
Idade de início < 40 anos	Aparecimento de sinais ou sintomas relacionados à arterite de Takayasu em idade < 40 anos
Claudicação de extremidades	Aparecimento e piora de fadiga e desconforto nos músculos de uma ou mais extremidades com o uso, especialmente de extremidades superiores
Diminuição de pulso braquial	Diminuição da pulsação em uma ou ambas as artérias braquiais
Diferença de pressão arterial > 10 mmHg	Diferença de mais de 10 mmHg na pressão arterial sistólica entre os membros superiores
Sopro sobre as artérias subclávias ou a aorta	Sopro audível sobre uma ou ambas as artérias subclávias ou a aorta abdominal
Anormalidade arteriográfica	Arteriografia com estreitamento ou oclusão da aorta, seus ramos primários ou grandes artérias na região proximal dos membros superiores ou inferiores, não devidos a aterosclerose, displasia fibromuscular ou causas semelhantes; alterações geralmente focais ou segmentares

Quatro complicações da arterite de Takayasu possuem relação com seu prognóstico: presença de aneurismas, hipertensão renovascular, insuficiência aórtica e retinopatia isquêmica. Aneurismas com pelo menos o dobro do diâmetro normal do vaso, hipertensão superior a 200/100 mmHg em membros superiores ou 230/110 em membros inferiores, sopro de insuficiência aórtica de pelo menos 3+/4+ e retinopatia com microaneurismas, anastomoses arteriovenosas ou complicações oculares são considerados complicações graves. Apenas 75% dos pacientes que apresentam pelo menos duas dessas complicações, independentemente da gravidade, ou que apresentam apenas uma delas, desde que considerada grave, sobrevivem 15 anos. Em contraste, mais de 95% dos pacientes sobrevivem pelo menos 15 anos se tiverem apenas uma dessas complicações de caráter leve ou não apresentarem nenhuma delas[25].

Outros testes, como pesquisa de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), fatores antinucleares (FAN), fator reumatoide, crioglobulinas e dosagem de imunoglobulinas, úteis no estudo de outras vasculites sistêmicas, em geral não têm utilidade no diagnóstico da arterite de Takayasu e, quando solicitados, raramente estão fora dos padrões da normalidade.

Tratamento

Pela raridade da doença, não existem estudos com grande número de pacientes em coorte ou ensaios clínicos randomizados, muito menos metanálises que permitam recomendar o melhor tratamento para arterite de Takayasu baseado em nível de evidência A. O uso de gli-

cocorticoides é bem estabelecido, baseado em diversas coortes históricas (nível de evidência B), com tratamento bem-sucedido em doses variáveis[26-28].

Em geral, na fase aguda da doença é necessário administrar entre 0,5 e 1 mg/kg de prednisona oral para o controle da atividade de doença, o desaparecimento dos sintomas sistêmicos e a melhora das provas da fase aguda. A maioria dos pacientes entra em remissão clínica e laboratorial com esta medida. Nos casos que não respondem a doses altas de glicocorticoides (glicocorticorresistentes) e naqueles em que recidivas de atividade sempre ocorrem ao se tentar redução da dose de prednisona (glicocorticodependentes), está indicada a utilização de imunossupressores. Esta indicação se baseia em estudos não controlados, em sua maioria relatos de poucos casos (nível de evidência C). O imunossupressor mais habitualmente usado é o metotrexato[28], mas existem relatos de bons resultados com ciclofosfamida[29], azatioprina[30], ciclosporina[31], micofenolato mofetil[32] e leflunomida[33]. Mais recentemente, têm-se empregado agentes biológicos como o anti-TNF[34,35] ou anti-IL-6[36,37] para casos refratários à associação de glicocorticoides com imunossupressores.

Adicionalmente ao tratamento da atividade inflamatória, indica-se também a utilização de baixas doses de AAS ou outros antiagregantes plaquetários, por tempo indeterminado, visando a prevenir fenômenos trombóticos relacionados às lesões das grandes artérias[38]. Outra preocupação é o desenvolvimento de ateromatose sobre as lesões vasculíticas[39]. Para sua prevenção, em geral, indica-se controle cuidadoso dos níveis de colesterol com atividade física, dieta e uso de medicamentos, se necessário. Não existem, entretanto, trabalhos convincentes que demonstrem a eficácia dessas medidas na arterite de Takayasu, e sua indicação baseia-se em estudos fisiológicos (nível de evidência D).

Fazer precocemente o diagnóstico de arterite de Takayasu é muito importante para prevenir complicações. É muito difícil evitar a progressão da fibrose de adventícia já iniciada. Como, na maioria dos casos, o diagnóstico só é estabelecido quando já existem estenoses arteriais significativas, e como nem todos os casos respondem adequadamente ao tratamento administrado, entre 1/3 e 2/5 dos pacientes necessitam de cirurgia. A principal indicação é prevenir complicações isquêmicas irreversíveis de órgãos nobres, como rins, coração e cérebro. Outra indicação importante é evitar a ruptura de aneurismas. Como norma geral, deve-se procurar operar em momento de controle da atividade inflamatória do vaso, pois este se mostra muito friável, dificultando tecnicamente a cirurgia vascular e aumentando o risco de suas complicações pós-operatórias imediatas. Em casos de urgência, podem ser feitos procedimentos de angioplastia com balão ou *stent*. A impressão é de que revascularizações com enxertos de safena ou próteses de dacron são superiores a revascularizações com *stents*. A proliferação da íntima que ocorre na doença tende a obstruir os *stents*, dificultando novas cirurgias nestes vasos. Às vezes, é necessária mais de uma revascularização, e a sequência de cirurgias deve ser muito bem planejada com o cirurgião vascular. Como norma para revascularizar um tecido isquêmico nutrido por mais de uma artéria, procura-se executar o procedimento em duas etapas. Primeiro corrige-se a artéria ocluída e, após cirurgia bem-sucedida, aborda-se a artéria estenosada, mas ainda não ocluída. Assim, evita-se que possível complicação cirúrgica piore ainda mais as condições isquêmicas do paciente.

Considerações finais

Para a arterite temporal, os sintomas mais importantes são cefaleia, PMR, claudicação de mandíbula e sintomas visuais. O padrão de referência para o diagnóstico é a biópsia de artéria temporal.

Para a PMR, os sintomas mais importantes são dor difusa e rigidez em ombros, pescoço e região do quadril. O exame laboratorial mais característico é a elevação marcante do VHS, que pode exceder 100 mm/hora, ou a elevação de PCR.

Referências bibliográficas

1. Weyand MC, Goronzy JJ. Medium and large-vessel vasculites. Review article. N Engl J Med. 2003;349:160-9.
2. Gonzalez-Gay MA. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Arthritis Care & Research. 2009;61(10):1454-61.
3. Gonzalez-Gay M, Garcia-Porrua C, Miranda-Filloy JA, Martin J.. Giant cell arteritis and polimialgia rheumatica. Pathophysiology and Management. Drugs Aging. 2006;23:627-49.
4. Nusser JA, Howard E. Which clinical features and lab findings increase the likelihood of temporal arteritis? J Fam Practice. 2008;57(2):119-20.
5. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33:1122-83.
6. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2003;16:25-30.
7. Seo P, Stone JH. Large-vessel vasculitis. Arthritis & Rheum. 2004;51:128-39.
8. Salvarani C, Magnani1 L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. Rheumatology. 2012;51:151-6.
9. Unizonya S, Stone JH, Stone JA. New treatment strategies in large-vessel vasculitis: Curr Opin Rheumatol. 2013;25(1):3-9.
10. Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Nesher R, Rubinow A et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. Medicine. 2004;83:114-22.
11. Salvanari C, Cantani F, Olivieri I, Hunter GS. Polymyalgia rheumatica: a disorder of extraarticular synovial structures? J Rheumatol. 1999;26:517.
12. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatic and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of diease and at the time of diagnosis. Br J Rheumatol. 1996;35:1161.
13. Proven A, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica with low erythrocyte sedimentation rate at diagnosis. J Rheumatol. 1999;26:1333.
14. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Ranzi A, Niccoli L et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. Semin Arthritis Rheum. 2000;30:17.
15. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Niccoli L, Padula A, Macchioni L et al. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study. J Rheumatol. 2001;28:1049.
16. Moosig F, Czech N, Mehl C, Henze E, Zeuner RA, Kneba M et al. Correlation between 18-fluorodeoxyglucose accumulation in large vessels and serologic markers of inflammation in polymyalgia rheumatica: a quantitative PET study. Ann Rheum Dis. 2004;63:870.
17. Healey LA. Polymyalgia rheumatica and the American Rheumatism Association criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1983;26(12):1417-8.
18. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C et al. 2012 Provisional Classification Criteria for Polymyalgia Rheumatica. Arthritis Rheum. 2012;64(4):943-54.
19. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E.. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. J Rheumatol. 1996;23:624.

20. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Inter Med. 2004;141:493.
21. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and Polymyalgia rheumatic. N Eng J Med. 2014;371:50-7.
22. Hata A, Noda M Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification Int J Cardiol. 1996;54(Suppl):S155-3.
23. Fiessinger JN, Tawfik-Taher S, Capron L, Laurian C, Cormier JM, Camilleri JP et al. Maladie de Takayasu: critères diagnostiques. Nouv Presse Med. 1982;11:583-6.
24. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1129-34.
25. Ishikawa, K. Survival and mortality after diagnosis of occlusive thromboarteriopathy (Takayasu's disease). Am J Cardiol. 1981;47:1026-32.
26. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, Lawley TJ, Johnston MR, Fauci AS. Takayasu's arteritis and its therapy. Ann Intern Med. 1985;103:121-6.
27. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M et al. Takayasu arteritis. Ann Intern Med. 1994;120:919-29.
28. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. Arthritis Rheum. 1994;37(4):578-82.
29. Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, Bilginer Y, Cil BE, Demircin M et al. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate. J Pediatr. 2007;150:72-6.
30. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. J Rheumatol. 2003;30(8):1793-8.
31. Horigome H, Kamoda T, Matsui A. Treatment of glucocorticoid-dependent Takayasu's arteritis with cyclosporine. Med J Aust. 1999;170:566.
32. Shinjo SK, Pereira RM, Tizziani VA, Radu AS, Levy-Neto M. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. Clin Rheumatol. 2007;26(11):1871-5.
33. Haberhauer G, Kittl EM, Dunky A, Feyertag J, Bauer K. Beneficial effects of leflunomide in glucocorticoid and methotrexate-resistant Takayasu's arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2001;19:477-8.
34. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 2004;50(7):2296-304.
35. Nunes G, Neves FS, Melo FM, de Castro GR, Zimmermann AF, Pereira IA. Takayasu arteritis: anti-TNF therapy in a Brazilian setting. Rev Bras Reumatol. 2010;50:291-8.
36. Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis. International Journal of Rheumatic Diseases. 2013;16:754-61.
37. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(1):7-15.
38. Numano F, Maruyama Y, Koyama T, Numano F. Antiaggregative aspirin dosage at the affected vessel wall. Angiology. 1986;37(10):695-701.
39. Filer A, Nicholls D, Corston R, Carey P, Bacon P. Takayasu arteritis and atherosclerosis: ilustrating the consequences of endotelial damage Takayasu's disease and atherosclerosis. J Rheumatol. 2001;28:2752-3.

Síndrome de Behçet 22

Leandro Lara do Prado
Célio Roberto Gonçalves

SUMÁRIO

Introdução

A síndrome de Behçet é uma doença multissistêmica, caracterizada (Quadro 1) pela combinação de ulcerações orais (Figura 1) e ulcerações genitais em região de corpo, glande peniana e/ou bolsa escrotal, vulva, lábios maiores ou menores, parede vaginal ou região perianal.

Estudos recentes de associação genômica ampliada[1] em portadores da síndrome evidenciaram variações genéticas no MHC classe I, com polimorfismos de genes codificadores da IL-10 e dos receptores de IL-23 e IL-12-beta-2. Além disso, existe forte associação do HLA-B51, responsável por cerca de 20% do risco genético de desenvolvimento da doença[2]. No entanto, a etiopatogenia da síndrome permanece desconhecida, com participação de autoimunidade associada à infecção por vírus e/ou bactérias[3,4].

Quadro 1. Principais manifestações da síndrome de Behçet
Ulceração oral (aftas)
Ulceração genital (escrotal em homens, vulvares em mulheres)
Eritema nodoso
Pseudofoliculite, acne
Uveíte e/ou vasculite retiniana
Poliartrite migratória
Arterite de vasos de pequeno, médio e grande calibres
Tromboflebite migratória
Tromboses profundas
Acometimento de sistema nervoso central e/ou periférico
Acometimento gastrointestinal

Figura 1. Imagem de paciente com síndrome de Behçet apresentando ulcerações orais em palato, língua e lábio inferior.
Fonte: arquivo pessoal dos autores.

Epidemiologia

O início do quadro geralmente ocorre depois da puberdade e raramente após os 40 anos, o pior prognóstico está em homens jovens. As principais causas de morbidade são uveíte e fenômenos trombóticos, mais frequentes na população masculina[5]. O curso clínico da síndrome segue períodos de exacerbação e remissão, com gradual redução de atividade da doença após alguns anos. Esta

fase de acalmia (*burn out*) geralmente se dá em torno de 10 anos de doença.

A prevalência da síndrome de Behçet apresenta distribuição geográfica peculiar, considerada endêmica na região da antiga "Rota da Seda", desde a bacia do Mediterrâneo até a Ásia, com prevalência e maior incidência de manifestações graves vasculares em países como Japão e do Mediterrâneo.

Quadro clínico

Manifestações cutâneo-mucosas

As lesões cutâneas se apresentam como eritema nodoso (Figura 2), pseudofoliculite (Figura 3), eritema multiforme e/ou tromboflebite superficial migratória. As lesões mucosas são caracteristicamente bipolares (orais e genitais), recidivantes, com surtos apresentando duração de 2 a 6 semanas, podendo atingir toda a orofaringe (mucosa jugal, língua, palato, úvula, cordas vocais)[6].

Figura 2. Paciente com síndrome de Behçet mostrando cicatrizes de eritema nodoso em membros inferiores.
Fonte: arquivo pessoal dos autores.

Figura 3. Paciente com síndrome de Behçet apresentando pseudofoliculite em tronco.
Fonte: arquivo pessoal dos autores.

As aftas orais típicas apresentam forma elíptica, maiores de 0,5 cm, com bordos eritematosos bem delimitados, escavadas com fundo amarelo-fibrinoso. Periodontite, órteses dentárias e tabagismo são fatores que podem precipitar os surtos[6].

As lesões genitais apresentam as mesmas características das orais, podendo acometer glande e corpo peniano e, mais caracteristicamente a bolsa escrotal, bem como grandes e pequenos lábios e parede vaginal. Pode ocorrer ulceração em região perianal, é necessário diagnóstico diferencial com doenças sexualmente transmissíveis.

Manifestações oculares

O acometimento ocular incide em 50 a 70% dos casos, com envolvimento da úvea, tanto uveíte anterior (iridociclite) como posterior (coroidite, coriorretinite), generalizada (panuveíte) e/ou vasculite de retina. A doença ocular costuma ser grave, podendo levar à cegueira, se não tratada, em mais de 50% dos casos[7].

Manifestações articulares

Sintomas articulares são encontrados em torno de 40 a 80% nos grupos estudados[5-7], sendo mais comum a manifestação do tipo pseudopodagra, isto é, artrite aguda geralmente mono, oligo ou poliarticular assimétrica do tipo reacional de tornozelos e/ou joelhos.

Manifestações neurológicas

As manifestações neurológicas são variadas, podendo apresentar desde meningoencefalites assépticas recidivantes, vasculite de substância branca, preferencialmente em topografia de tronco e mesencéfalo, acidentes vasculares cerebrais, tromboses venosas e/ou aneurismas, levando a quadro de hipertensão intracraniana benigna (*pseudotumor cerebri*). Manifestações neurológicas periféricas, como polineuropatias e mononeurites múltiplas (*multiplex*), também podem ocorrer, entretanto, com menor frequência.

Manifestações gastrointestinais

Manifestações gastrointestinais como disfagia alta, pirose, refluxo esofágico, ulcerações gástricas e/ou intestinais são observadas, sendo estas últimas indistinguíveis das doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn, retocolite ulcerativa).

Manifestações vasculares

Tromboses venosas de grandes vasos, como veias supra-hepáticas, cava, vasos profundos de membros superiores e inferiores e aneurismas das artérias pulmonar, aorta e ilíacas, são as principais manifestações vasculares[8,9].

Outras manifestações

Amenorreia, orquiepididimite de repetição e parotidite são relatadas em diversos estudos, com frequência variável de 5 a 10% dos casos[10,11].

Diagnóstico

A síndrome de Behçet tem diagnóstico eminentemente clínico. O instrumento mais utilizado é o critério proposto pelo Grupo Internacional de Estudo para a Síndrome de Behçet, de 1990 (Quadro 2)[12].

O auxílio do laboratório para o diagnóstico da síndrome ainda é de pouca valia para o clínico, mas as provas de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), servem para monitorar a atividade de doença e as recidivas. Autoanticorpos são tipicamente negativos na doença. Entretanto, estudos recentes encontraram maior prevalência de anticorpos antialfaenolase IgM[13] e anti-*Saccharomyces cerevisae* (ASCA)[14] em pacientes com envolvimento intestinal da síndrome, sugerindo inclusive relação com atividade intestinal da doença.

O diagnóstico diferencial é sempre necessário, porém com maior pertinência nas formas incompletas da síndrome. Devem ser excluídos outros quadros vasculíticos, como lúpus, sarcoidose, aids, síndrome de Reiter e enteroartrites, além de viroses, pioderma gangrenoso, reações a drogas etc.[2,10].

Tratamento

Evidência científica

Ainda não se dispõe de grupos de terapia suficientemente controlados para o consenso sobre o tratamento da síndrome, e os esquemas terapêuticos mais utilizados incluem colchicina, talidomida, pentoxifilina, clorambucil, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina; em casos selecionados, refratários aos imunossupressores, a terapia biológica com agentes anti-TNF-alfa é preconizada[15]. Entre os poucos estudos controlados, a colchicina demonstrou eficácia para tratamento de manifestações cutâneas[16]; azatioprina e ciclosporina foi eficaz em tratamento de uveíte[17]. Pela falta de consenso, a maioria dos autores prefere adotar terapêutica conforme a manifestação clínica isolada e/ou de acordo com o espectro clínico.

Quadro 2. Critério diagnóstico do Grupo Internacional de Estudo da Síndrome de Behçet[12]

Critério obrigatório – Ulceração oral recorrente: aftas orais recorrentes, observadas pelo médico ou paciente, pelo menos 3 vezes em um período de 12 meses

Mais 2 dos seguintes critérios

- Ulceração genital recorrente: ulcerações aftosas ou cicatrizes, observadas pelo médico ou paciente
- Lesões oculares: uveíte anterior, uveíte posterior ou células em vítreo sobre exame de lâmpada de fenda, ou vasculite retiniana, observada por oftalmologista
- Lesões cutâneas: eritema nodoso, pseudofoliculite, lesões papulopustulosas ou nódulos acneiformes, observados pelo médico ou paciente, em pacientes pós-adolescentes que não estejam em tratamento com corticosteroides
- Teste de patergia positivo: lido por médico após 24 a 48 horas.

Critérios aplicáveis somente na ausência de outras explicações clínicas.

Abordagem das manifestações cutâneo-mucosas

Para a forma mucocutânea, propõe-se o uso de colchicina na dose de 1 a 3 mg por via oral, em doses diárias fracionadas ou única, até o controle do surto, mantendo-se 1 a 2 mg diários, em dose única, por período prolongado.

A talidomida também pode ser indicada[18], com as ressalvas pertinentes à prescrição, isto é, não empregá-la em mulheres em período fértil e/ou não estéreis; por não ser exatamente conhecida a presença da talidomida no esperma de homens que estejam em tratamento, deve-se utilizar preservativos durante a relação sexual. O tratamento se inicia com 50 a 200 mg diários em dose única noturna. Deve-se ficar atento ao quadro de neurotoxicidade, mais de caráter sensitivo, irreversível, que ocorre em 1 a 5% dos pacientes, principalmente em mulheres acima dos 40 anos.

Os glicocorticoides podem ser utilizados, por via oral ou tópica, inclusive em associação aos imunossupressores, para abreviar a sintomatologia e controlar os surtos.

Medidas gerais como higiene oral e evitar alimentos como chocolate e nozes são importantes para alguns pacientes que relatam exacerbações conforme os hábitos alimentares. No nosso meio, não foi caracterizado nenhum grupo de alimentos em particular para tais exacerbações.

Medidas tópicas são auxiliares e necessárias, e a lidocaína a 2% e/ou acetonido de triancinolona em pasta (orabase) traz alívio e reduz o surto aftoso, que costuma ser extremamente doloroso e deixa o paciente anoréxico, com dificuldade de deglutição e mastigação.

Abordagem das manifestações sistêmicas

As manifestações articulares são geralmente bem controladas com anti-inflamatórios não hormonais (AINH), porém podem ser necessários glicocorticoides orais por curto intervalo, por 1 a 3 semanas.

Na forma ocular, opta-se pelo uso de imunossupressores, já que a uveíte não controlada pode trazer sequelas graves, podendo ser utilizados ciclosporina A, azatioprina, ciclofosfamida em forma de pulsos intravenosos mensais ou clorambucil. A ciclosporina é utilizada como medicação de primeira escolha para controle do surto de uveíte, recomendada uma dose média de 3 a 5 mg/kg/dia[17]. Controlado o surto, pode-se substituir a ciclosporina por azatioprina, principalmente se o paciente apre-

sentar efeitos colaterais na manutenção da medicação (sobretudo renais, como alteração da função renal e hipertensão arterial). A associação de glicocorticoides, por via oral, na dosagem de 0,5 a 1 mg/kg/dia, ou tópica na forma de colírio, pode ser necessária. Nos casos não responsivos, podem-se utilizar injeções intraoculares.

As manifestações neurológicas devem ser tratadas com glicocorticoides associados a imunossupressores – ciclofosfamida, clorambucil ou azatioprina – observando-se resposta satisfatória com as dosagens habituais.

Nas manifestações vasculares, arteriais ou venosas, utiliza-se pentoxifilina na dosagem de 400 a 800 mg diários e/ou antiagregantes plaquetários, bem como terapêutica anticoagulante, nos esquemas preestabelecidos na literatura, associados aos glicocorticoides e imunossupressores. Não há consenso sobre a manutenção de anticoagulação após a resolução do surto, sendo preconizado por alguns grupos somente o tratamento de base com imunossupressores[19].

O uso dos imunobiológicos, especialmente os anti-TNF, está indicado nas uveítes graves e/ou refratárias e manifestações neurológicas e vasculares. Vários estudos demonstraram eficácia do infliximabe em uveítes recorrentes e/ou refratárias e acometimento neurológico grave, sendo recomendado o uso em associação com os imunossupressores tradicionais[15].

Referências bibliográficas

1. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R/IL-12RB2 regions associated with Behçet's disease. Nat Genet. 2010;42(8):698-702.
2. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behcet's syndrome. Curr Opin Rheumatol. 1999;11(1):53-7.
3. Kaneko F, Tojo M, Sato M, Isogai E. The role of infectious agents in the pathogenesis of Behcet's disease. Adv Exp Med Biol. 2003;528:181-3.
4. Hooks JJ. Possibility of a viral etiology in recurrent aphthous ulcers and Behcet's syndrome. J Oral Pathol. 1978;7(6):353-64.
5. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. Br J Ophthalmol. 2003;87(9):1175-83.
6. Lehner T, Barnes CG. Behçet's syndrome: clinical and immunological features. London: Academic Press, 1979.
7. Hirohata S, Kikuchi H. Behcet's disease. Arthritis Res Ther. 2003;5(3):139-46.
8. Yurkadul S. Behçet's syndrome and thrombosis. Mediterr J Hematol Infect Dis 2011.
9. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. Curr Opin Rheumatol. 2011;23(1):24-31.
10. O'Duffy JD. Behçet syndrome. New England Journal of Medicine. 1990;322:326-8.
11. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behcet syndrome. Curr Opin Rheumatol 2004;16:38-42
12. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990;335:1078-80.
13. Lee KH, Bang D, Choi ES, Chun WH, Lee ES, Lee S. Presence of circulating antibodies to a disease specific antigen on cultured human dermal microvascular endothelial cells in patients with Behçet's disease. Arch Dermatol Res. 1999;291: 374-81.
14. Choi CH, Kim TI, Kim BC, Shin SJ, Lee SK, Kim WH et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in intestinal Behçet's disease patients: relation to clinical course. Dis Colon Rectum 2006;49(12):1849-59.
15. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease. Semin Arthritis Rheum. 2011;41(1):61-70.
16. Aktulga A, Altac M, Muftuoglu AU, Ozyazgan Y, Pazarli H. A double blind study of colchicine in Behçet disease. Haematologica 1980;65:399-402.
17. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. N Engl J Med. 1990;322(5): 281-5.
18. Jenkins JS, Allen R, Maurica PDL. Thalidomide in severe orogenital ulceration. Lancet 1989;2:1424-6.
19. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong Dle T, Amoura Zet al, Imunosupressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2753-60.

Síndromes Autoinflamatórias 23

Mauricio Levy Neto
Leandro Lara do Prado

SUMÁRIO

Introdução

Diferentemente da maioria das doenças autoimunes, existe um grupo de doenças inflamatórias não neoplásicas e não infecciosas em que não se encontram células T autorreativas nem autoanticorpos. A este grupo de doenças dá-se o nome de doenças autoinflamatórias.

Nestas doenças, não há a perda da autotolerância com consequente proliferação de células T autorreativas e células B produtoras de autoanticorpos característicos das doenças autoimunes; o que ocorre é a ativação descontrolada do sistema imune inato.

Algumas destas doenças são caracterizadas por surtos recorrentes de febre e serão descritas neste capítulo. Serão didaticamente divididas em dois grupos mostrados no Quadro 1. O primeiro deles inclui doenças causadas por mutação de proteínas envolvidas na regulação da inflamação; no segundo grupo, não se detecta etiologia monogênica. Existem outras doenças que também são consideradas autoinflamatórias nas quais a febre não é um componente significativo. Estas não serão abordadas neste capítulo, mas são mostradas no Quadro 2.

A ativação normal do sistema imune inato se dá em células macrofágicas por dois grupos de sinais de reconhecimento de padrão: o associado a patógenos (*patogen associated molecular pattern* – PAMP) e o associado a dano tecidual (*dammage associated molecular pattern* – DAMP). Os PAMP são estruturas compartilhadas por patógenos e ausentes no hospedeiro, como LPS, ácido teicoico, dsRNA, DNA não metilado, lecitinas do tipo C. Os DAMP são estruturas encontradas em células do hospedeiro que se encontram em estresse, processo necrótico ou mortas, como proteínas de choque térmico, ATP, fragmentos de ácido hialurônico e DNA. PAMP e/ou DAMP em um tecido desencadeia resposta inflamatória pela ligação aos recepto-

Quadro 1. Principais doenças autoinflamatórias caracterizadas como febres periódicas e genes envolvidos

Genéticas	Gene	Lócus	Proteína relacionada
Autossômicas dominantes			
Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS)	NLR3	1q44	Criopirina
Síndrome periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS)	TNRFSF1A	12p13	Receptor tipo 1 do TNF
Autossômicas recessivas			
Febre familiar do Mediterrâneo (FFM)	MEFV	16p13	Pirina
Síndrome da hiperimunoglobulinemia D (HIDS)	MVK	12q24	Mevalonato quinase
Não monogênicas Doença de Still do adulto Forma sistêmica da artrite idiopática juvenil Síndrome febril periódica com estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA) Sídrome de Snitzler			

Quadro 2. Doenças autoinflamatórias com manifestações mais exuberantes do que a febre

Autossômicas dominantes	Gene	Lócus	Proteína relacionada
Síndrome da artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA)	PSTPIP1	15q24-q25.1	Proteína de ligação de CD2 tipo 1
Síndrome de Blau	NOD2	16q12,1-13	NOD2/CARD15
Doença de Crohn	NOD2		NOD2/CARD15
Autossômicas recessivas			
Linfo-histiocitose hemofagocítica	PRF1	10q21	Perforina1
Linfo-histiocitose hemofagocítica	STX11	6q24	Sintaxina11
Osteomielite multifocal recorrente com anemia diseritropoiética	LPIN2	18p11	Lpin2
Não monogênicas Síndrome de ativação macrofágica Síndrome da sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte Doença de Behçet			

res reconhecedores de sinal (*signal recognition receptors* – SRR).

Existem três tipos de SRR: os tipos *Toll*, os tipos NOD e os tipo RIG-I. Os tipos *Toll*, presentes nas membranas, agem basicamente pela estimulação do NF-kB, que entra no núcleo do macrófago e estimula a formação dos precursores de interleucinas pró-inflamatórias, especialmente IL-1-beta. Os tipos NOD, no citoplasma destas células macrofágicas, ativam as enzimas caspases que clivam estes precursores, transformando-os na forma ativa das interleucinas pró-inflamatórias. Os do tipo RIG-I são relacionados principalmente com infecções virais e fazem tanto estimulação de NF-kB como ativação de caspases. Os receptores de IL-1, IL-6 e TNF também estimulam o NF-kB. Assim, a produção destas interleucinas retroalimenta o sistema com estímulo pró-inflamatório.

Vários receptores do tipo NOD funcionam em um complexo molecular denominado inflamossomo, gerando grandes quantidades de IL-1-beta que sai da célula juntamente com moléculas do inflamossomo contendo pirina, e estas moléculas conjuntamente ativam o NF-kB e a caspase nas células macrofágicas ao seu redor, levando a uma cascata de ativação inflamatória que só cessa quando forem eliminados do interstício os PAMP ou DAMP que iniciaram o processo.

Doenças como a febre familiar do Mediterrâneo (FFM) e síndromes associadas à criopirina (CAPS) são provocadas por mutações que causam a hiperatividade do inflamossomo e dificultam o seu desligamento. Mutação do receptor do TNF causa a síndrome periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS). A enzima mevalonatoquinase participa da metabolização colesterol; quando parcialmente alterada, provoca a síndrome da hiper-IgD. Nesta doença, a falta da enzima provoca diminuição da inibição da pró-caspase 1, liberando maior quantidade desta enzima para ser ativada no inflamossomo. Desta maneira, estas doenças provocam surtos mais intensos e desregulados de febre, que persistem mesmo na ausência PAMP ou DAMP.

Febre familiar do Mediterrâneo

A FMF é a mais comum das síndromes autoinflamatórias monogênicas. Existe maior prevalência entre judeus sefarditas, armênios, turcos, norte-africanos, árabes, marroquinos e outros cuja origem familiar pode ser atribuída à bacia do Mediterrâneo. Embora a maioria dos casos tenha raízes mediterrâneas, a ascendência não deve excluir o diagnóstico ou a necessidade de testes genéticos se o quadro clínico for sugestivo. A FMF resulta de uma mutação recessiva do gene *MEFV*, situado no braço curto do cromossomo 16. Há mais de 80 mutações *missense*, com os cinco genótipos mais comuns (M694V, M6941, M680I, V726A, e E148Q) respondendo por quase 80% dos casos. O *MEFV* é encontrado em neutrófilos e células mieloides e codifica uma proteína denominada pirina. Sua função defeituosa leva à inflamação descontrolada, com altos níveis de IFN-gama, estimulando citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-alfa, IL-1, IL-6 e IL-8.

A doença geralmente começa na infância ou na adolescência, e até 20% dos pacientes podem ter seu primeiro ataque após os 20 anos de idade. Casos mais jovens costumam ter características mais marcantes, e a gravidade geralmente diminui com a idade. A febre, geralmente acima de 38°C, dura de 1 a 3 dias, com início e término abruptos. As crises podem apresentar peritonite generalizada, pleurite, pericardite, orquite e oligoartrite não erosiva. Manifestações como meningite asséptica e eritemas erisipela-símiles são mais raras. Recidivas têm frequência variável e ocorrem sem fatores desencadeantes conhecidos, mas podem ser provocadas por infecção, estresse, exercício ou cirurgia. Cronicamente, pacientes com FMF podem desenvolver amiloidose sistêmica, que pode levar à insuficiência renal. Os achados laboratoriais incluem leucocitose e elevações acentuadas do VHS e PCR durante os ataques.

O diagnóstico da FMF deve ser inicialmente clínico, baseado no quadro febril típico, associado a sinais inflamatórios sinoviais, serosite ou cutâneos, além de aumen-

to de provas de atividade inflamatória. A confirmação por testes genéticos para pesquisa da mutação do MEFV pode ser necessária em casos atípicos.

Muitos pacientes com FMF respondem bem à colchicina, que é capaz de abortar e prevenir novos ataques. Além disso, quando utilizada cronicamente, diminui o risco de amiloidose. Os casos refratários, seja por toxicidade gastrointestinal à colchicina ou doença mais agressiva, podem se beneficiar de inibidores da IL-1-beta (anakinra, canakinumabe ou rilonacepte).

Síndrome da hiperimunoglobulinemia D

A síndrome da hiperimunoglobulinemia D (HIDS) é uma doença rara que se manifesta na infância, em geral antes dos 2 anos de idade. A maioria dos relatos envolve descendentes do norte europeu, Holanda e França. É causada por mutações no gene *MVK*, que codifica a mevalonato-quinase, enzima envolvida na síntese de isoprenoides. Acredita-se que, pela deficiência de isoprenoides, ocorre aumento na produção de IL-1-beta, levando a um estado pró-inflamatório.

Os ataques febris geralmente têm duração de 3 a 7 dias, com febre recorrente, calafrios, linfadenopatia cervical, dor abdominal, hepatoesplenomegalia, diarreia, artralgia ou artrite, úlceras aftosas, erupções cutâneas palmoplantares e cefaleia. Existem relatos de que vacinas podem precipitar ataques febris em alguns pacientes.

Altos níveis de VHS, PCR e proteína amiloide A são vistos durante as crises. Níveis de IgD superiores a 100 UI/dL são sensíveis, mas não específicos para HIDS, podendo estar normais em até 25% dos casos. Os testes para o gene *MVK* são o padrão-ouro para o diagnóstico.

Colchicina, AINH e corticosteroides podem ser eficazes no controle das crises. Atualmente, o uso de inibidores de IL-1-beta, como o anakinra e o canakinumabe, tornou-se o tratamento de escolha. O uso de etanercepte também apresentou bons resultados para alguns pacientes.

Síndrome periódica associada ao receptor do TNF

A síndrome periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS) é uma doença autossômica dominante, também conhecida como febre familiar irlandesa, pois foi inicialmente descrita em uma família de descendência irlandesa e escocesa. O reconhecimento da base molecular da doença e sua descrição em diversos grupos étnicos introduziu o termo TRAPS. A causa da síndrome é uma mutação no gene *TNFRSF1A*, que codifica o receptor 1 de TNF (TNFR1). Já foram descritas mais de 100 mutações associadas à TRAPS, a maioria em domínios extracelulares, resultando em um receptor de TNF defeituoso. Como o TNF é uma citocina primordial no desenvolvimento do processo inflamatório sistêmico, uma sinalização aberrante tende a ativar a imunidade inata, com hipersecreção de IL-1-beta, levando a um estado inflamatório crônico.

Entre as principais manifestações clínicas, encontram-se febre, artralgia, mialgia, exantema migratório, dor abdominal, pleurite, conjuntivite, edema periorbital, úlceras orais e orquite. A maioria dos casos (75 a 88%) têm início na infância, em geral por volta dos 3 anos de idade, embora o início na vida adulta também possa ocorrer. A TRAPS difere da FMF e da HIDS por apresentar ataques febris mais longos, que duram de 1 a 3 semanas e, ocasionalmente, até 6 semanas. Em geral, as provas de atividade inflamatória encontram-se elevadas. O diagnóstico pode ser confirmado por meio de pesquisa da mutação do gene *TNFRSF1A*.

Os ataques febris geralmente respondem aos corticosteroides, no entanto, vários pacientes tornam-se córtico-dependentes, apresentando recidivas frequentes. Nestes casos, a terapia anti-TNF com etanercepte, um receptor solúvel do TNF, tem se mostrado eficaz para reduzir a frequência e a gravidade das crises. Contudo, existem relatos de exacerbação dos sintomas com o uso de anticorpos monoclonais anti-TNF, como o infliximabe. Em pacientes refratários, há relatos de eficácia com inibidores de IL-1-beta, como o anakinra e o canakinumabe.

Síndromes periódicas associadas às criopirinas

As CAPS são um subconjunto distinto de doenças autossômicas dominantes, etiologicamente conectadas por mutações com ganho de função da NLRP3. A NLRP3 é uma proteína chave do inflamassoma NLRP3, que é capaz de ativar a via das caspases 1. Com isso, ocorre conversão da pró-IL-1-beta na sua forma madura. O termo CAPS engloba três doenças: síndrome familiar autoinflamatória associada ao frio (FCAS), síndrome de Muckle-Wells (MWS) e doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID), também conhecida como síndrome infantil neurológica cutânea articular crônica (CINCA). A doença é mais branda na FCAS e na MWS, mas tende a ser a mais grave na NOMID/CINCA, com complicações neurológicas, muitas vezes devastadoras.

As características comuns das CAPS, independentemente da entidade clínica específica, incluem febre, *rash* urticariforme, conjuntivite, sintomas osteoarticulares e elevação de provas de atividade inflamatória, como a PCR. Pacientes com CAPS apresentam resposta dramática aos inibidores de IL-1-beta (anakinra, rilonacepte e canakinumabe).

A FCAS começa na infância, com a característica de ser provocada pela exposição ao frio, com episódios breves (< 24 horas) de *rash* urticariforme, febre, conjuntivite e artralgias. Embora alguns pacientes permaneçam com incapacidades significativas após os ataques, o prognóstico no longo prazo, para a maioria, é favorável.

A MWS tem início em pacientes mais velhos (adolescentes e adultos jovens), com febre de até 7 dias de duração. Ataques frequentes e cronicidade dos sintomas pode levar à perda auditiva neurossensorial ou surdez, além de desenvolvimento de amiloidose a longo prazo.

A NOMID é a forma mais grave de CAPS e difere da FCAS e MWS por ser crônica, e não episódica, nas suas manifestações. Ela se caracteriza por um início neonatal ou infantil de urticária, febre baixa, achados otorrinolaringológicos (perda auditiva neurossensorial, zumbido) e, mais tarde, meningite asséptica crônica, o que pode resultar em atrofia cerebral, convulsões, perda visual e auditiva, além de retardo mental. Os pacientes podem desenvolver artropatia deformante, com calcificação anormal das epífises e supercrescimento cartilaginoso, que é característico da síndrome. A amiloidose pode chegar a 20% dos casos, causa conhecida de mortalidade.

Forma sistêmica da artrite idiopática juvenil e doença de Still do adulto

São as variantes da infância e do adulto da mesma doença. A forma juvenil, por definição, inicia antes dos 16 anos de idade. A forma do adulto acomete adultos jovens, em geral antes dos 30 anos de idade. Outros nomes utilizados para caracterizar esta doença foram: subsepse alérgica, subsepse hiperérgica, síndrome de Wissler e síndrome de Wissler-Fanconi.

Geralmente, a doença inicia com uma faringite com poucos dias de duração, seguida por surtos diários de febre alta com ampla e rápida oscilação, às vezes de mais de 4°C na temperatura, que ocorre 1 ou 2 vezes/dia. Durante a febre, costuma surgir um eritema maculopapular principalmente em tronco, braços e coxas. Habitualmente, o paciente apresenta queda do estado geral, prostração, com artralgias, mialgias, hepatoesplenomegalia e poliadenopatia. Os exames laboratoriais costumam revelar anemia, leucocitose, plaquetose e grande elevação das provas de fase aguda; como VHS, PCR e ferritina.

O diagnóstico diferencial inclui: doenças infecciosas (como mononucleose, citomegalovirose, hepatites virais, toxoplasmose e tuberculose); doenças neoplásicas, como leucemias e linfomas. A ausência de fatores reumatoide e antinucleares reforça o diagnóstico. Dentre os critérios descritos para classificação da doença de Still, o mais utilizado é o de Yamagushi, mostrado no Quadro 3. Como o quadro é de difícil diagnóstico, persistente e de investigação trabalhosa, frequentemente se enquadra como causa de febre de origem indeterminada.

Quadro 3. Critérios de Yamagushi para a doença de Still[1]

Critérios maiores		Critérios menores	
1	Febre > 39°C por mais de 1 semana	1	Odinofagia
2	Artralgia por mais de 2 semanas	2	Adeno ou esplenomegalia
3	*Rash* típico	3	Alteração hepática
4	Leucocitose > 10.000 com mais de 80% de granulócitos	4	FR < 1/80 e FAN < 1/100

Para estabelecer o diagnóstico de doença de Still, devem estar presentes 5 critérios, pelo menos 2 maiores.

O tratamento é feito com corticosteroides sistêmicos, podendo ser iniciada a administração em forma de pulsoterapia em casos graves. Nos casos córtico-resistentes ou córtico-dependentes, deve-se administrar concomitantemente imunossupressores, como o metotrexato ou a azatioprina. Quando a doença se mostra refratária a esta associação, a administração de biológicos, como anti-IL1, anti-IL-6 ou anti-TNF, está indicada e costuma controlar totalmente o surto, permitindo a suspensão progressiva do corticosteroide.

No acompanhamento desses pacientes, recomenda-se primeiro a retirada dos corticosteroides. Em seguida, espaçamento progressivo ou redução de dose dos biológicos. Quando a remissão clínica e laboratorial foi mantida por pelo menos 1 ano após a suspensão dos biológicos e corticosteroides, o imunossupressor pode ser retirado.

A doença costuma ser monocíclica em cerca de metade dos pacientes, desaparecendo totalmente após o surto. Entre os que apresentam recorrência, três variedades podem ocorrer: surtos recorrentes de forma sistêmica; recorrência como forma crônica de artrite, semelhante a uma artrite reumatoide soronegativa; e como forma oligoarticular semelhante a uma espondiloartite.

Síndrome febril periódica com estomatite aftosa, faringite e adenite

Esta é uma doença que classicamente acomete crianças na idade pré-escolar e é caracterizada por episódios repetitivos de febre, adenopatia cervical e aftas. Mais recentemente, casos com início em adultos jovens têm sido descritos.

Em geral, no período entre as crises, as crianças apresentam-se totalmente saudáveis. Os episódios costumam durar de 3 a 6 dias, geralmente acompanhados por pelo menos um dos seguintes sintomas: faringoamigdalites sem isolamento de germe patogênico à cultura; aftas orais; e linfadenomegalia cervical.

Outros sintomas, como cefaleia, fadiga, dor abdominal, vômitos, artralgias e conjuntivites, podem acompanhar os surtos. Às vezes, ocorrem manifestações cutâneas, como eritema maculopapular ou pseudofoliculites.

Durante os surtos inflamatórios, o aumento de VHS e PCR é discreto, contrastando com o aumento significativo da proteina amiloide A sérica, que, em geral, está extremamente elevada. A doença costuma recorrer durante alguns anos e desaparece na idade adulta.

O quadro clínico costuma remitir após dose única oral de corticosteroide (prednisona 1 mg/kg). Às vezes, a dose deve ser repetida em razão da melhora insuficiente do quadro. Em casos de recorrências muito frequentes, está indicada a amigdalectomia, que, em geral, resolve o quadro. Colchicina ou cimetidina foram usados em alguns casos refratários, aparentemente com resultados positivos.

Síndrome de Snitzler

A síndrome de Snitzler é caracterizada por um quadro crônico de urticária acompanhado de febre e gamopatia monoclonal. Na maioria dos casos, a gamopatia é do tipo IgM, mas pode ocorrer com gamopatias IgG. Com frequência, o paciente também apresenta poliadenomegalia, hepatoesplenomegalia, poliartralgia ou poliartrite e dor óssea.

Provas inflamatórias elevadas e leucocitose em geral estão presentes durante as crises de febre. Pacientes com esta síndrome estão predispostos a evoluir com neoplasias plasmocíticas ou amiloidose sistêmica.

O tratamento é feito com corticosteroides e imunossupressores. Nos casos refratários, inibidores de interleucina-1 têm se mostrado eficazes, com controle prolongado da atividade de doença, sugerindo que tenham papel na prevenção das complicações da doença.

Referências bibliográficas

1. Yamagushi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol. 1992;19:424.
2. Aksentijevich I, D Putnam C, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. Arthritis Rheum. 2007;56(4):1273-85.
3. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, Acquaviva C, Hachulla E, Grateau G et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. Pediatrics. 2011;128(1):e152-e159.
4. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, Singh H, He DY, Muenz LR et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor- associated periodic syndrome: a prospective, openlabel, dose-escalation study. Arthritis Rheum 2012; 64(3):908–13.
5. Cabanelas N, Ferreira P, Esteves MC, Roxo F. Avanços no conhecimento da doença de Still do adulto. Acta Med Port. 2011;24:183-92.
6. Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. Clinical and Experimental Rheumatology. 2012;30:269-71.
7. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. Br J Haematol 2009;146(5):467-78.
8. de Koning HD, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, Stoffels M, van der Meer JW, Simon A. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. Ann Rheum Dis. 2013;72:1634-8.
9. Dodé C, Le Dû N, Cuisset L, Letourneur F, Berthelot JM, Vaudour G et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle–Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. Am J Hum Genet. 2002;70(6):1498-506.
10. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. Medicine. 1994;73(3):133-44.
11. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. Acta Biomed. 2004;75:92-9.
12. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006;1:13.
13. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle–Wells syndrome and response to anakinra. Arthritis Rheum. 2004;50(2):607-12.
14. Hoffman H, Patel D. Genomic-based therapy: targeting interleukin-1 for autoinflammatory diseases. Arthritis Rheum. 2004;50:345-9.
15. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. Nat Genet. 1999;22(2):175-7.
16. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. Medicine. 2002;81(5):349-68.
17. Infevers: an online database for autoinflammatory mutations. Disponível em http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/.
18. Jesus AA, Oliveira JB, Aksentijevich I, Fujihira E, Carneiro-Sampaio MM, Duarte AJ et al. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): description of a novel TNFRSF1A mutation and response to etanercept. Eur J Pediatr. 2008;167(12):1421-5.
19. Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebocontrolled randomized withdrawal study. Arthritis Res Ther. 2011;13(6):R202.
20. Kontzias A, Efthimiou P. The use of canakinumab in refractory adult-onset Still's disease. Semin Arthritis Rheum. 2012;42:201-5.
21. Krause K, Weller K, Stefaniak R, Wittkowski H, Altrichter S, Siebenhaar F et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study. Allergy. 2012;67:943-95.
22. Król P, Böhm M, Šula V, Dytrych P, Katra R, Nemcová D et al. PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. Clinical and Experimental Rheumatology. 2013;31(6):980-7.
23. Lainka E, Neudorf U, Lohse P, Timmann C, Stojanov S, Huss K et al. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. Rheumatology (Oxford). 2009;48(8):987-91.
24. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 2009;60(6):1862-6.
25. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, Feldmann J, Bodemer C, Lepore L et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. Blood. 2004;103(7):2809-15.
26. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. Clin Exp Immunol. 2012;167(3):382-90.
27. Pouchot J, Arlet JB. Biological treatment in adult-onset Still's disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2012;26:477-87.
28. Sacre K, Brihaye B, Lidove O, Papo T, Pocidalo MA, Cuisset L et al. Dramatic improvement following interleukin1beta blockade in tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS) resistant to anti-TNF-alpha therapy. J Rheumatol. 2008;35(2):357-8.
29. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever—a not so unusual cause of abdominal pain. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19(2):199-213.
30. Stoffman N, Magal N, Shohat T, Lotan R, Koman S, Oron A et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. Eur J Hum Genet 2000;8(4):307-10.
31. Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. Expert Rev Mol Med. 2005;7(22):1-18.
32. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet. 2001;9(7):473-83.
33. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Medicine. 2008;87(6):301-10.
34. Vanderschueren S, Knockaert D. Canakinumab in Schnitzler syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2013;42:413-6.

24 Osteoartrite

Ricardo Fuller
Cláudia Goldenstein-Schainberg

SUMÁRIO

Introdução

A osteoartrite (OA) tem sido definida como uma doença progressiva das articulações sinoviais, representando reparo defeituoso do dano articular, resultante de estresses que podem ser iniciados por uma anormalidade em qualquer dos tecidos da articulação sinovial, incluindo cartilagem articular, osso subcondral, ligamentos, meniscos quando presentes, músculos periarticulares, nervos periféricos ou sinóvio[1]. Tem sido considerada uma condição degenerativa da articulação, consequência quase inevitável do envelhecimento. O metabolismo e o fenótipo da cartilagem afetada, no entanto, apontam uma situação oposta, na qual se destacam condrócitos ativados, que produzem aceleradamente todos os componentes da matriz extracelular. Paralelamente, toma curso um processo de degradação que, ao sobrepujar a capacidade anabólica do tecido, determina progressiva perda.

Essas alterações podem se iniciar já na idade adulta, mas geralmente ultrapassam o horizonte clínico após a 4ª ou 5ª década de vida, tornando-se mais prevalente com o avançar da idade. A OA afeta 3,5% da população geral e aproximadamente 10% dos indivíduos acima dos 60 anos. Com o aumento da expectativa de vida, o contingente atingido tende a alcançar cifras alarmantes.

Em face desse cenário, a comunidade científica tem dedicado crescente esforço na elucidação dos mecanismos fisiopatológicos e no desenvolvimento de fármacos e procedimentos capazes de mudar a história natural da doença. As duas últimas décadas têm assistido ao surgimento de medicamentos com ação específica sobre a cartilagem, denominados fármacos de ação lenta na OA, mas, embora promissores, a real magnitude da eficácia ainda permanece controversa.

O transplante de cartilagem e o implante de condrócitos, ativados ou não com fatores de crescimento, já são uma realidade, porém têm indicação limitada aos casos de lesões focais, sendo pouco eficientes na perda difusa da cartilagem, como ocorre na OA. A mais nova perspectiva intervencionista é o emprego da engenharia tecidual a partir de células-tronco e condrócitos.

Ao lado dessas novas opções, o alvo principal do tratamento continua sendo a educação e a aplicação de medidas físicas, destinadas basicamente a mudar a distribuição anormal das cargas mecânicas que atuam sobre a articulação. Medidas simples como proteção articular, exercícios apropriados e órteses são altamente eficientes.

Definição

A OA decorre de uma multiplicidade de fatores causais, desencadeantes e agravantes, devendo, portanto, ser encarada como uma síndrome, na qual a perda qualitativa e quantitativa da cartilagem articular acarreta uma significativa remodelação óssea hipertrófica local e uma inflamação secundária, via de regra, de pequena magnitude. Para a caracterização da OA, é obrigatória a presença da dor, visto que alterações anatomopatológicas, bioquímicas e verificadas por meio de métodos de imagem podem ocorrer de modo assintomático, situação que não deve ser diagnosticada como OA[2].

Do ponto de vista fisiopatológico, a OA é definida como uma insuficiência da cartilagem articular, decorrente do predomínio da degradação sobre a síntese, que evolui com inflamação local, proliferação sinovial e enfraquecimento global dos ligamentos e músculos. Surge como resultado da interação de fatores biológicos (genéticos, inflamatórios, metabólicos, hormonais e envelhecimento) e mecânicos (trauma, displasias, obesidade, maus alinhamentos, perda de propriocepção etc.).

Epidemiologia

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2000, a população com faixa etária acima dos 60 anos representa 8,6% do total ou 15 milhões de indivíduos, e a expectativa de vida atingiu os 70,4 anos. O envelhecimento populacional é uma tendência mundial, e as estimativas nacionais apontam na mesma direção: em 2050, cerca de 18% da nossa população será constituída por indivíduos com mais de 65 anos e com uma expectativa de vida de 81,3 anos. Logo, a OA, que já é um grave problema de saúde pública, afetará cada vez mais pessoas em nosso país, o que poderá comprometer de forma importante a qualidade de vida dos brasileiros, assim como o sistema previdenciário e de saúde. Um estudo norte-americano revelou que a OA é uma das 5 principais causas de incapacitação de adultos não hospitalizados[3].

Aspectos socioeconômicos

No mundo todo, a OA é identificada como uma das principais causas de afastamento do trabalho, além de onerar significativamente o sistema de saúde por meio de internações e cirurgias reparadoras. No Brasil, dados obtidos junto ao Instituto Nacional de Previdência Social mostram que as doenças osteoarticulares ocupam o 3º lugar das causas de incapacidade laborativa (10,6%), ficando atrás apenas das doenças mentais e cardiovasculares, e que a OA responde por 7,8% desses casos[4].

Prevalência

A osteoartrite acomete aproximadamente 3,5% da população geral e a prevalência aumenta com a idade, atingindo 10% dos indivíduos acima dos 60 anos[5]. Esses dados se referem à doença manifesta, e não a achados radiográficos ou histopatológicos isoladamente, pois se sabe que, muito antes de o processo eclodir clinicamente, um lento e silencioso curso fisiopatológico compromete as estruturas atingidas. A prevalência de osteoartrite é maior em mulheres, sobretudo na pós-menopausa e com comorbidades metabólicas ósseas como a osteoporose[6].

Achados histopatológicos, por exemplo, revelam que o processo nos joelhos e quadris inicia-se já na adolescência, e aos 40 anos, 90% dos indivíduos apresentam alguma alteração tecidual compatível com a doença[7].

Quanto aos achados radiográficos característicos, 52% da população adulta já apresenta osteoartrite de joelhos, e, destes, 20% com quadro moderado ou grave, mesmo sem sintomas. Além disso, 85% dos indivíduos na faixa dos 55 aos 64 anos apresentam algum grau de osteoartrite em uma ou mais articulações, e acima dos 85 anos, essa cifra aproxima-se dos 100%. O estudo National Health and Nutrition Examination Survey II demonstra que, na faixa etária dos 75 aos 79 anos, as alterações radiográficas compatíveis com a osteoartrite estão presentes nas mãos em 84% dos casos, nos pés em 51%, nos joelhos em 13,8% e nos quadris em 3,1% dos indivíduos[8].

Incidência

A incidência da osteoartrite dos joelhos situa-se entre 164[9] e 240[10] casos por 100.000 indivíduos-ano. Para a osteoartrite dos quadris, a incidência observada é de 47,3[10] a 88[9] por 100.000 indivíduos-ano. No estudo de coorte de Framingham, mulheres com 71 anos de idade desenvolveram alterações radiográficas nos joelhos na taxa de 2% ao ano e sintomas no ritmo de 1% ao ano; os homens tiveram taxas de 1,4 e 0,7%, respectivamente[11]. A incidência de osteoartrite das mãos varia de 2 a 4% ao ano, dependendo da idade da população estudada.

Distribuição entre os sexos

A OA acomete igualmente ambos os sexos até os 40 anos de idade[9]. Na década seguinte, as mulheres apresentam elevação discretamente superior na incidência da OA das mãos, dos quadris e dos joelhos, e essa tendência se torna marcante após os 50 anos. A incidência tende a se estabilizar após os 70 anos nos homens e 80 anos nas mulheres[9]. Na mulher, é mais frequente a forma generalizada idiopática, com o envolvimento das mãos.

Fisiopatologia

A cartilagem normal é um tecido altamente diferenciado, constituído basicamente por uma matriz extracelular responsável por aproximadamente 95% do volume do tecido, enquanto os condrócitos e condroblastos ocupam os 5% restantes (Figura 1A). A matriz cartilaginosa é composta por uma rede de proteoglicanos, açúcares com estrutura terciária altamente complexa, capazes de exercer a função de mola biológica. Os proteoglicanos são constitu-

ídos por grupamentos denominados agrecanos, ligados ao ácido hialurônico. Os agrecanos, por sua vez, têm um eixo central proteico no qual se ligam polímeros de açúcares denominados glicosaminoglicanos (Figura 1A). Existem vários tipos de glicosaminoglicanos e, na cartilagem hialina, predominam o sulfato de condroitina e o sulfato de queratano, que são cadeias de dissacarídeos ricos em glicosamina. Os proteoglicanos sulfatados são, por consequência, altamente aniônicos e hidrofílicos. Já a rede de colágeno da cartilagem exerce funções basicamente de resistência e compactação, além de permitir a interação célula-matriz. O colágeno II é o mais importante, chegando a representar aproximadamente 90% do colágeno total. Os colágenos VI, XI e IX compõem o restante. Na cartilagem em crescimento, existe também o colágeno X. Quando a cartilagem lesada sofre regeneração, ela é substituída por uma fibrocartilagem rica em colágenos I, III e V, que, por serem ectópicos, não têm as propriedades necessárias para conferir resistência e elasticidade ideais ao tecido. Os elementos da matriz são continuamente reciclados para permitir ao tecido capacidade de adaptação à demanda biomecânica. A velocidade desse *turnover* é bastante lenta na cartilagem normal, porém suficiente para manter o trofismo do tecido.

Sabe-se que a OA ocorre basicamente pelo desacoplamento da síntese e da degradação do tecido cartilaginoso, que compromete gravemente as propriedades físico-químicas normais do tecido.

As reais causas do desenvolvimento da OA ainda permanecem desconhecidas. No entanto, sabe-se que fatores que aumentam o estresse mecânico e os que propiciam uma cartilagem anormal, isto é, um tecido com capacidades de resistência, elasticidade e dissipação de cargas reduzidas, podem desencadear o surgimento e a piora da OA (Figura 2).

Figura 1. Constituição normal da cartilagem articular (A). Na osteoartrite, a matriz sofre uma degradação, com perda de proteoglicanos e colágeno, acarretando uma hidratação da cartilagem. Paralelamente, existem ativação e proliferação dos condrócitos, síntese aumentada de colágeno e proteoglicanos para recuperar a matriz degradada (B). Na osteoartrite avançada, ocorre uma falência geral dos mecanismos compensatórios. Há uma depleção das macromoléculas e perda de água da matriz, bem como apoptose condrocitária (C).

Figura 2. A osteoartrite decorre principalmente da atuação de fatores que acarretam sobrecarga sobre a cartilagem articular, bem como de deficiências intrínsecas desse tecido, que vão promover uma degradação da cartilagem, ativando condrócitos que passam a produzir não só elementos estruturais, mas também enzimas com ação sobre as moléculas da matriz, acelerando a degradação. Paralelamente, a membrana sinovial se torna inflamada, o que piora o processo.

O condrócito é o executor e controlador do processo de renovação da cartilagem. Ele é dotado de um arsenal enzimático que degrada o colágeno e os proteoglicanos, e é capaz de elaborar novas moléculas quantitativa e qualitativamente adequadas às necessidades biomecânicas do momento, por meio da ação reguladora de mediadores pró-catabólicos (citocinas) e pró-anabólicos (fatores de crescimento)[12,13].

A atividade catabólica da cartilagem decorre basicamente da ação da interleucina 1 (IL-1) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), sintetizados pelos condrócitos e pela membrana sinovial. Na OA, existe aumento na produção dessas citocinas, bem como de seus receptores[12,13]. Elas agem principalmente por meio do aumento de produção e ativação de enzimas líticas, como as metaloproteases via elevação do plasminogênio e seus ativadores, e pela diminuição de produção dos inibidores teciduais das metaloproteases (TIMP) e dos inibidores do plasminogênio. Além disso, tanto o TNF-alfa como a IL-1 acarretam a diminuição na síntese dos elementos da matriz e/ou modificam o padrão normal de sua produção. A IL-1 age sobre o condrócito, suprime a produção dos colágenos II e IX, próprios da cartilagem articular, e aumenta a produção dos colágenos I e III, o que gera uma matriz impropriamente reparada e agrava a OA.

No aspecto morfológico, esse comprometimento se traduz, inicialmente, por ondulações e perda de continuidade na superfície cartilaginosa (fibrilações e erosões). A cartilagem progressivamente perde espessura, e o osso subcondral pode ficar exposto e sujeito a cargas anormais. O tecido ósseo, por sua vez, responde com hipertrofia e metaplasia óssea encondral, que leva à formação de exostoses marginais: os osteófitos.

Com a evolução do processo, fragmentos de cartilagem destacam-se e ficam soltos no líquido sinovial, sendo fagocitados pelas células da membrana sinovial. Isso provoca inflamação sinovial e liberação de citocinas e enzimas proteolíticas no líquido articular, que agravam o processo de degradação da cartilagem.

Na análise histológica da cartilagem, inicialmente ocorre um aumento no conteúdo de água, presumivelmente por ruptura na rede colágena, que acarreta uma maior retenção do líquido pelos proteoglicanos. Os condrócitos, distribuídos de maneira homogênea pela matriz, tornam-se metabolicamente mais ativos, com núcleos hipertróficos e multiplicação celular, principalmente junto às fibrilações, formando clones de duas ou mais células (Figura 1B).

Nas fases finais do processo artrósico, o estado de hidratação da cartilagem diminui por causa da grande depleção dos proteoglicanos. Verificam-se também a morte de condrócitos e consequente aparecimento de áreas acelulares na cartilagem, além de figuras de necrobiose e restos celulares (Figura 1C).

Componente inflamatório importante também é observado na OA com aumento da atividade de várias citocinas na articulação[14], as quais contribuem para a secreção de enzimas degradadoras da cartilagem[1]. Envelhecimento da cartilagem também aumenta a secreção de citocinas, quemocinas e proteases[15,16], além do estresse oxidativo.

Etiopatogenia

Fatores genéticos

Algumas formas de OA estão fortemente vinculadas à transmissão genética, como a forma generalizada e a forma nodal das mãos. A prevalência dos nódulos de Heberden é 2 vezes mais frequente em mães e 3 vezes em irmãs de mulheres que apresentam essa manifestação clínica, quando comparadas a mulheres sem antecedentes familiares[17]. Num estudo que utilizou a hidroxiprolina urinária como um marcador do catabolismo cartilaginoso, verificou-se que filhos de pacientes com OA das mãos, clinicamente saudáveis do ponto de vista articular e sistêmico, apresentavam evidência de um metabolismo anormal do colágeno, corroborando a ideia de que essa forma de OA teria um componente genético[18].

Idade

Existe aumento na prevalência e na incidência da OA com a idade. O motivo pelo qual isso ocorre ainda não está bem esclarecido. Sabe-se que a cartilagem se torna mais suscetível à fadiga conforme envelhece. Isso decorre de uma série de alterações bioquímicas no colágeno e nos proteoglicanos da cartilagem. Os condrócitos tornam-se menos capazes de sintetizar proteoglicanos, e o conteúdo dessas moléculas diminui progressivamente durante a exposição da cartilagem a forças de compressão. Além disso, há modificação na relação entre os principais glicosaminoglicanos da matriz: a relação sulfato de condroitina 6/sulfato de condroitina 4 está aumentada, e a densidade dos agregados de glicosaminoglicanos diminui. Na osteoartrite, pelo menos nas fases iniciais, ocorrem fenômenos opostos ao observado no envelhecimento: a síntese dos proteoglicanos está aumentada e a relação entre os sulfatos de condroitina 6 e 4 está diminuída.

Outros fatores estão associados à maior incidência de osteoartrite com o avançar da idade: a carga mecânica sobre a articulação aumenta por causa da perda da propriocepção, redução da congruência articular e instabilidade articular por deficiências musculotendíneas.

Traumas

Traumas podem ocasionar sequelas na conformação óssea e articular, roturas miotendíneas, capsulares e ligamentares, consolidação viciosa, rotura e descolamento osteocartilaginosos e meniscais e lesões neurovasculares. Essas alterações podem provocar perda da congruência e da estabilidade articular, favorecendo o surgimento ou o agravamento da OA. Segundo alguns autores[19], o risco relativo para o desenvolvimento da OA nos joelhos é 2,95 vezes maior nos indivíduos com história de trauma pregresso.

Obesidade

A obesidade pode ser um fator de risco para a OA em determinadas articulações de carga. Indivíduos com índice de massa corpórea (IMC) entre 30 e 35 apresentam risco 4 a 4,8 vezes maior para OA de joelhos[11,20]. No quadril[21], o risco de OA foi 2 vezes maior nos indivíduos com IMC de 30 a 35 em relação aos com IMC < 25, porém outros autores não encontraram associação entre OA de quadril e obesidade[22].

Deformidades articulares

A conformação espacial da articulação é fundamental para o desempenho ideal de suas funções. A existência de deformidades pode aumentar a carga sobre a cartilagem e contribuir para o desenvolvimento da OA. O quadril é uma das articulações que mais apresenta anormalidade, como deslocamento congênito, Legg-Perthes e epifisiólise de cabeça femoral. Variações anatômicas, como a displasia acetabular e os ângulos anormais do colo femoral, também têm sido relacionadas ao aumento do risco de OA de quadril.

Atividade física ocupacional

Atividades que requeiram determinadas posturas e carga excessiva sobre alguma articulação podem desencadear ou agravar a OA, pois a integridade da cartilagem depende do constante ciclo de compressão e descompressão articular. Contudo, se essa compressão é extrema ou muito prolongada, o processo osteoartrítico pode ser acelerado, como acontece em joelhos de pessoas cujo trabalho exige agachamento prolongado ou como no quadril de trabalhadores rurais[23]. A OA das articulações interfalângicas distais das mãos, por sua vez, é mais frequente em trabalhadores da indústria têxtil (fiandeiros e catadores de algodão) e braçais.

Atividade física não ocupacional

A frequência de OA é maior em atletas de elite, podendo afetar inclusive algumas articulações não diretamente relacionadas à execução do esporte. Admite-se que os micro e macrotraumas sejam os responsáveis pela doença verificada nesses esportistas. Estudos epidemiológicos não têm demonstrado maior risco de OA em corredores amadores quando comparados à população geral. Por isso, aceita-se que o esporte isoladamente não tenha poder de desenvolver a OA, mas sim o esporte muito competitivo. Estudos sugerem que a atividade vigorosa (4 horas/dia), aliada à idade ou a lesões articulares prévias, aumente a incidência de OA[24].

Densidade mineral óssea

Existe menor frequência da associação entre OA e osteoporose do que seria a esperada na observação clínica, considerando-se a alta prevalência de ambas. Pacientes com OA de joelho e quadril normalmente têm maior densidade mineral óssea que os indivíduos-controle.

Deficiência de estrogênio

Sabe-se que, na mulher, a OA inicia-se basicamente após os 40 anos, e sua incidência aumenta significativamente após a menopausa. Segundo estudos observacionais, a terapia de reposição hormonal pós-menopausa poderia ter efeito protetor sobre o desenvolvimento de artrose de joelhos, porém esses achados não apresentaram significância estatística[25]. Assim, permanece no campo das hipóteses a real relação entre deficiência estrogênica e OA.

Manifestações clínicas

O principal sintoma da OA é a dor articular. No início, é inconstante e de fraca intensidade. Com a progressão da doença, torna-se contínua e difusa, com característica basicamente mecânica, isto é, protocinética (a dor aparece com o início do movimento e melhora com o repouso), o que permite diferenciá-la da artrite reumatoide, na qual a dor é do tipo inflamatória, ou seja, presente mesmo ao repouso. A evolução do processo leva à perda gradual da estabilidade articular e, consequentemente, à dor de maior intensidade com limitação funcional da articulação. Frequentemente, este quadro crônico e progressivo pode levar a depressão e distúrbios do sono, o que reduz de forma importante a qualidade de vida[26].

No exame físico, é comum encontrar dor à palpação, crepitação aos movimentos e alargamento articular de consistência óssea. Às vezes, estão presentes sinais inflamatórios, derrame articular e comprometimento musculotendíneo. Os casos de evolução mais grave apresentam redução importante da amplitude do movimento, podendo chegar à anquilose. A rigidez matinal, quando presente, geralmente é de curta duração (menor que 15 minutos). A dor difusa à palpação na OA tem um importante valor propedêutico. A identificação de dor localizada periarticular remete à possibilidade do diagnóstico de bursites, tendinites ou lesões ligamentares/meniscais, muitas vezes associadas à própria OA ou decorrente desta.

Causas de dor na osteoartrite

O motivo que mais frequentemente leva o paciente com OA a consultar o médico é a dor. Existe, porém, uma relativa dissociação entre a dor e o grau de lesão dos tecidos articulares e também com os achados dos métodos de imagem. Somente 40% dos pacientes com alterações marcantes na radiografia simples apresentam dor. É frequente a queixa de dor significativa em casos de OA radiograficamente leve. Essa relativa dissociação clínico-radiográfica se deve em parte às várias causas capazes de acarretar dor na artrose. No Quadro 1, estão referidas as causas de dor na OA.

Quadro 1. Causas de dor na osteoartrite
• Inflamação sinovial e bursas causadas pela fagocitose de fragmentos osteocartilaginosos
• Ativação química de nociceptores da sinóvia e dos tecidos periarticulares
• Distensão da cápsula articular
• Osteófitos que causam elevação do periósteo
• Aumento da pressão vascular no osso subcondral
• Espasmo e contratura muscular e mioclonias
• Tensão nas inserções tendíneas e capsulares no osso e no periósteo
• Compressão nervosa decorrente da distensão inflamatória das estruturas articulares periarticulares
• Isquemia decorrente de distensão inflamatória das estruturas articulares e periarticulares
• Estresse psicológico

Figura 3. Evolução radiográfica da osteoartrite. (A) A cartilagem íntegra propicia um espaço articular normal e ausência de reação óssea. (B) Na osteoartrite, ocorre redução do espaço articular decorrente de perda da cartilagem, aumento da densidade óssea subcondral, esclerose óssea e formação de osteófitos. (C) No processo avançado, há perda total do espaço articular, grandes proeminências osteofitárias e surgimento de cistos ósseos subcondrais com contornos bem definidos.

Exames complementares

A graduação da lesão articular da OA pode ser realizada por métodos de imagem convencionais, como radiografia simples, tomografia computadorizada e ressonância magnética. A tomografia e a ressonância, de indicação mais restrita, são realizadas quando se necessita de uma avaliação da cartilagem e das partes moles articulares e extra-articulares adjacentes, principalmente para o diagnóstico diferencial com outras lesões.

A radiografia simples é o exame complementar mais utilizado na rotina diagnóstica. As alterações mais características são redução do espaço articular que indica perda da cartilagem articular, aumento da densidade óssea subcondral ou esclerose óssea subcondral e osteófitos que indicam remodelação óssea (Figuras 3 e 4). Cistos e erosões ósseas podem estar presentes nos casos mais graves e são circundados por um osso com densidade normal ou até aumentada, fato que ajuda na diferenciação com os cistos e as erosões que ocorrem nas artropatias inflamatórias, como a artrite reumatoide, na qual existe osteopenia.

Outros exames complementares utilizados rotineiramente na reumatologia como provas de atividade inflamatória têm aplicação muito restrita na OA, pois, via de regra, são normais. O exame do líquido sinovial revela um aspecto amarelo-citrino, pouco inflamatório, isto é, com discreta elevação de leucócitos e viscosidade preservada ou levemente diminuída. Sua análise se presta principalmente ao diagnóstico diferencial nos casos em que o derrame articular se instala agudamente, como ocorre, por exemplo, na artropatia por cristais de pirofosfato de cálcio.

Figura 4. Radiografia dos joelhos: (1) redução do espaço articular, (2) esclerose óssea subcondral e (3) osteófitos.

Articulações mais acometidas

A OA apresenta características clínicas próprias, segundo a articulação atingida, sendo, portanto, apropriada a abordagem individualizada das articulações mais frequentemente acometidas.

Joelhos

A dor protocinética é um sintoma muito característico da OA de joelhos. Existe uma piora à flexão, como ao subir e descer escadas, e, nos casos mais graves, limitação à amplitude completa de flexão e extensão do movimento. Na artrose do compartimento femoropatelar, verifica-se dor mais intensa à flexão e à manobra da compressão patelar (pressão forçando a patela contra o fêmur). Crepitação articular é um importante sinal, pois está quase sempre presente. Edema com derrame articular pode ocorrer. A piora da dor e do edema pode significar a presença simultânea de artropatia por cristais de pirofosfato de cálcio, osteonecrose ou colapsamento do osso subcondral.

A OA do joelho pode evoluir com deformidade em varo (Figura 5) e, com menor frequência, em valgo.

Mãos

O envolvimento das mãos é mais frequente nas mulheres e tem forte influência genética, associando-se em aproximadamente 85% dos casos com a forma generalizada da OA.

Nas mãos, as articulações mais afetadas são, em ordem de frequência, as interfalângicas distais (IFD), a primeira carpometacarpal ou rizartrose e as interfalângicas proximais (IFP). Em muitos pacientes, verifica-se alargamento de consistência rígida nas regiões dorsolateral e dorsomedial das articulações IFD e IFP, denominadas nódulos de Heberden (Figura 6) e Bouchard, respectivamente. Essa forma de doença é também chamada OA nodal. Sua distribuição é, via de regra, poliarticular e simétrica. Os nódulos representam proliferação osteocartilaginosa e constituem uma das manifestações mais comuns e características da OA idiopática. Entre os pacientes com nódulos interfalângicos, destaca-se um subgrupo que apresenta a doença com um comportamento mais agressivo, cursando com maior destruição da cartilagem e do osso subcondral, este último podendo apresentar múltiplos cistos e erosões ósseas (Figura 7). Esse tipo é a OA nodal erosiva, caracterizada por diversos autores como uma forma distinta de OA[27].

A rizartrose engloba o envolvimento do trapézio com o primeiro metacarpal e, em menor frequência, o trapézio com o escafoide. Ela está particularmente relacionada ao uso do polegar, no seu movimento de pinça, principalmente se houver aplicação de força excessiva. A formação de osteófitos no local acarreta o aspecto de "mão quadrada" (Figura 8). Muitas vezes, o envolvimento dessa região traz sérios prejuízos funcionais.

Quadril

O quadril é uma articulação frequentemente comprometida e, em muitos casos, a doença evolui para a in-

Figura 5. Osteoartrite dos joelhos com deformidade em varo.

Figura 6. Nódulos de Heberden: aumento de volume de consistência rígida dorsolateral nas articulações interfalangianas distais.

Figura 7. Osteoartrite nodal erosiva: nota-se a irregularidade na superfície articular determinada pelas erosões.

Figura 8. Osteoartrite da articulação carpometacarpiana do polegar ou rizartrose, conferindo o aspecto de "mão quadrada" (seta).

capacidade total com indicação cirúrgica (substituição por prótese ortopédica) (Figura 9). É mais frequente em homens e pode ser uni ou bilateral. O envolvimento bilateral é o mais frequente, porém, mesmo quando unilateral do ponto de vista clínico, ambos os quadris podem estar comprometidos.

Coluna

Na coluna, a dor se apresenta bastante correlacionada aos movimentos e às posturas, isto é, tem caráter mecânico, e melhora com o repouso e durante o sono. Com frequência, ela também está relacionada a espasmo muscular paravertebral. A radiografia simples da coluna normalmente mostra osteófitos nas articulações que estão sob forças de compressão (Figura 10). Quando existe um desalinhamento lateral da coluna, isso significa a presença de osteófitos na face convexa.

A dor à flexão geralmente indica um comprometimento dos discos intervertebrais, e a dor à extensão, o envolvimento das articulações interapofisárias. O surgimento de complexos disco-osteofitários decorrentes de acometimento mais avançado dessas articulações pode provocar síndrome da estenose do canal raquimedular, na qual o paciente, normalmente idoso, apresenta dor mecânica na coluna, com piora à extensão e claudicação neurogênica. A claudicação ocorre de forma lenta e progressiva, podendo ocasionar dificuldade para deambulação, por causa da compressão medular, a qual também pode causar dor irradiada para os membros inferiores, do tipo radicular ou atípica.

No envolvimento cervical, pode haver dor na região do trapézio e na nuca e cefaleia occipital. Na região lombar, a dor piora com a permanência em pé ou sentado. O envolvimento da coluna torácica, embora frequente, geralmente não se traduz em sintomas importantes, pois se trata de um segmento estabilizado pelo gradeado costal.

A coluna pode ser alvo também de um envolvimento ósteo-hipertrófico que já foi considerado um tipo específico de OA, denominada *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis* (DISH) ou hiperostose senil anquilosante, ou ainda doença de Forestier (Figura 11). Caracteriza-se por calcificações e ossificações dos ligamentos anterolaterais da coluna, afetando mais comumente a coluna torácica e a lombar. É mais evidente do lado direito da coluna. Os discos intervertebrais são relativamente poupados. Podem ocorrer calcificações em outras regiões tenoligamentares do esqueleto, como calcâneo, olécrano e patela. A DISH associa-se também com obesidade, hipertensão arterial, diabete melito e doença coronariana. Habitualmente, a dor e a limitação na amplitude dos movimentos são leves ou moderadas, desproporcionais ao quadro radiográfico.

Critérios de classificação da osteoartrite

Existem diversas classificações da OA. Uma das mais utilizadas, por considerar aspectos clínicos, patogênicos, bioquímicos, biomecânicos, topográficos e genéticos, é a proposta por Altman et al.[28].

Figura 9. Radiografia do quadril. Notar a significativa redução do espaço articular e um grande osteófito acetabular (seta).

Figura 10. Radiografia da coluna lombar, com grandes osteófitos na lateral sujeita a forças de compressão.

Figura 11. Hiperostose senil anquilosante ou DISH. As setas mostram as pontes osteofitárias que unem as vértebras, com o espaço articular relativamente conservado.

Segundo essa classificação (Quadro 2), a OA é definida como idiopática quando não existem fatores predisponentes identificáveis, e secundária quando decorre de agentes locais ou sistêmicos que, ao agirem na articulação, modificam suas características biomecânicas, favorecendo o surgimento da OA. Tanto a forma idiopática como a secundária podem ocorrer de modo localizado ou generalizado. A forma localizada é definida quando restrita a um ou dois grupos articulares (p. ex., joelhos e quadris) e a generalizada quando envolve três ou mais grupos articulares. Na OA secundária, existe geralmente o envolvimento de poucas articulações, sendo mais frequentes aquelas que suportam carga, como joelhos, coxofemorais e coluna vertebral. A forma idiopática comumente é poliarticular e quase sempre envolve as mãos.

Diagnóstico

O diagnóstico da OA se baseia sobretudo no quadro clínico e na avaliação por meio de métodos de imagem (basicamente a radiografia). A dor é o sintoma obrigatório.

Em razão da existência de muitos fatores envolvidos no desencadeamento e na evolução da OA, o seu quadro clínico é heterogêneo, variando segundo a articulação comprometida, a duração e a gravidade do processo. Os determinantes gerais da patogenia da OA agem sobre cada articulação de maneira particular, de acordo com suas características histofisiológicas, anatômicas e funcionais, determinando um padrão sintomático-evolutivo próprio. Assim, foram definidos critérios diagnósticos para a OA de joelhos, mãos e quadris (Quadros 3 a 5).

Os mesmos princípios gerais podem ser aplicados para o diagnóstico da OA nas outras articulações, ou seja, devem ser considerados os achados de imagem mais os sintomas e sinais já mencionados.

Entretanto, é importante destacar que estudos recentes têm focado na necessidade de determinar biomarcadores envolvidos na doença[29], no sentido de se fazer um diagnóstico mais precoce da doença, antes da instalação de alterações irreversíveis.

Tratamento

Com o aumento rápido da compreensão da patogênese da OA, espera-se que haja uma importante contribuição para o desenvolvimento de novas terapias que sejam modificadoras da doença. No entanto, poucas novidades farmacológicas foram introduzidas no arse-

Quadro 2. Classificação da osteoartrite com base em Altman et al.[20]

Primária (idiopática)	Secundária
Localizada Articulações periféricas: mãos e pés, joelho, quadril e outras Coluna vertebral: interapofisárias e discos intervertebrais Generalizada Três ou mais grupos articulares Subgrupos especiais Osteoartrite nodal generalizada (generalizada) Hiperostose esquelética difusa idiopática ou DISH (generalizada), condromalacia de patela (localizada)	Pós-traumática Congênita e adquirida ■ Localizada Doenças do quadril (Legg-Calve-Perthes) Fatores mecânicos: joelho varo/valgo, obesidade, hipermotilidade, displasia acetabular, escoliose, meniscectomia etc. ■ Generalizada Displasias ósseas e cartilaginosas Displasia epifisária múltipla e condrodisplasias Doenças metabólicas: ocronose, acromegalia, hemocromatose, hiperparatireoidismo, Kashin-Beck etc. Doenças por deposição de cristais Condrocalcinose, gota, artropatia por hidroxiapatita etc. Necrose avascular, artrite reumatoide, doença de Paget etc. Outros Neuropatias (articulação de Charcot), endocrinopatias, infiltrações intra-articulares com corticosteroides etc.

Quadro 3. Critério de classificação da osteoartrite de joelhos, segundo o American College of Rheumatology[22]

Clínico	Clínico e radiográfico
1. Dor nos joelhos na maior parte dos dias do último mês	1. Dor nos joelhos na maior parte dos dias do último mês
2. Crepitação na movimentação ativa	2. Osteófitos à radiografi
3. Rigidez matinal com duração ≤ 30 minutos	3. Líquido sinovial típico de osteoartrite
4. Idade ≥ 38 anos	4. Idade ≥ 40 anos
5. Alargamento ósseo no exame físico do joelho	5. Rigidez matinal com duração ≤ 30 minutos
	6. Crepitação na movimentação ativa
Admite-se a osteoartrite quando estão presentes os itens:	Admite-se osteoartrite quando estão presentes os itens:
1, 2, 3, 4 ou 1, 2, 5 ou 1, 4, 5	1, 2 ou 1, 3, 5, 6 ou 1, 4, 5, 6

Quadro 4. Critério de classificação da osteoartrite de quadris[22,23]
Clínico e radiográfico
1. Dor nos quadris na maior parte dos dias do último mês
2. Hemossedimentação ≤ 20 mm/h
3. Osteófitos femorais e/ou acetabulares à radiografia
4. Redução do espaço articular à radiografia
Admite-se a osteoartrite quando estão presentes os itens: 1, 2, 3 ou 1, 2, 4, 5 ou 1, 3, 4

Quadro 5. Critério de classificação da osteoartrite de mãos, segundo o American College of Rheumatology[22]
1. Dor ou rigidez das mãos na maior parte dos dias do último mês
2. Alargamento do tecido duro articular em duas ou mais de dez articulações selecionadas
3. Edema em duas ou menos articulações metacarpofalangianas
4a. Alargamento do tecido duro em duas ou mais articulações interfalangianas
4b. Deformidade em duas ou mais de dez articulações selecionadas
Admite-se a osteoartrite quando estão presentes os itens: 1, 2, 3, 4a ou 1, 2, 3, 4b
Observações: A segunda e a terceira articulações interfalangeanas distais podem ser contadas tanto no item 2 como no 4a. As dez articulações selecionadas são a segunda e terceira interfalangeanas distais, a segunda e terceira interfalangeanas proximais e a primeira carpometacarpal de ambas as mãos. Esse método de classificação apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 98%.

nal terapêutico, e o uso de drogas sintomáticas já conhecidas e associadas a efeitos deletérios continua. Limitações no manuseio médico convencional de OA indicam a necessidade de novos tratamentos que sejam seguros e eficazes. As terapias atuais ainda são insuficientes e não existe, até o momento, terapia farmacológica ou biologica capaz de restaurar a estrutura original e a função da cartilagem danificada nem o tecido sinovial na OA[30].

O tratamento da OA tem por objetivos básicos o alívio dos sintomas, a recuperação da função, o retardo da evolução da doença e a regeneração dos tecidos lesados. É baseado no controle dos sintomas e da dor, por meio de abordagens farmacológicas, não farmacológicas e cirúrgicas individualizadas, conforme as necessidades do paciente. Várias sociedades internacionais têm publicado diretrizes para o tratamento da OA baseadas em evidências[6,14-16,31-33], mas sem total concordância quanto às diferentes modalidades terapêuticas propostas, enfatizando a necessidade de se desenvolver um consenso para o manejo da doença[34].

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico da OA se apoia em duas vertentes (Figura 12):

1. Tratamento com medicação sintomática de curta duração (analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais – AINH).
2. Tratamento com fármacos de ação lenta que se subdividem em:
   - Fármacos sintomáticos de ação lenta: hialuronatos, cloroquina, sulfato de glicosamina, sulfato de condroitina, diacereína, extratos insaponificados de soja e abacate etc.
   - Fármacos modificadores de doença de ação lenta (diacereína, sulfato de glicosamina e ácido hialurônico).

Tratamento sintomático de curta duração

O paracetamol como o fármaco inicial na terapia de pacientes com dor média a moderada é recomendado pelo American College of Rheumatology e pela Liga Europeia contra o Reumatismo, com base na eficácia, na tolerabilidade e no custo. A dose recomendada pode atingir até 3 g/dia[34]. Deve-se ficar atento quanto à hepatotoxicidade. Além do paracetamol, outros analgésicos, como a codeína e o tramadol, tiveram sua eficácia comprovada na OA. Em nosso meio, recomenda-se também a dipirona[35]. Miorrelaxantes podem ajudar nas contraturas musculares, quando presentes.

A inflamação na OA justifica a ampla utilização dos AINH. Várias revisões sistemáticas comprovam sua eficácia sintomática e potencial antiálgico superior aos analgésicos. Levando-se em conta a eficácia, não existem evidências consistentes da vantagem terapêutica de determinado AINH em especial. No entanto, quanto à tolerabilidade, principalmente no aspecto gastrointestinal, os inibidores específicos da cicloxigenase 2 (COX-2) se mostraram mais seguros, vantagem também encontrada em alguns inibidores inespecíficos da cicloxigenase, como o meloxicam e a nimesulida.

Em síntese, o American College of Rheumatology[36] estabelece o uso de AINH como opção aos casos com baixa resposta ao paracetamol e como indicação inicial nos casos com manifestações graves e moderadas, indicando a opção prioritária de alguma COX-2, principalmente nos pacientes com risco de eventos adversos no trato gastrointestinal alto (idade ≥ 65, comorbidades, uso de corticosteroide oral, histórico de úlcera péptica e/ou sangramento alto e uso de anticoagulantes). Uma alternativa ao uso de inibidores específicos da COX-2 seria a prescrição de um AINH não seletivo com um agente gastroprotetor. O agente protetor pode ser a famotidina ou o omeprazol em doses plenas. Para pacientes com risco de doença cardiovascular, indicação e escolha criteriosas devem ser consideradas.

Os AINH, assim como a capsaicina, também podem ser usados topicamente na OA, com bom efeito analgésico.

Nos casos de fenômenos inflamatórios pronunciados, a infiltração intra-articular de corticosteroide acarreta uma rápida e eficiente resposta.

Tratamento farmacológico
Ação rápida
Analgésicos
AINHs
Miorrelaxantes
Corticosteróide IA
Colchicina
Ação lenta
Sintomáticos
Glicosamina
Condroitina
Diacereína
Extratos insaponificados de soja e abacate
Ácido hialurônico
Cloroquina
Modificadores de doença
Potenciais modificadores de doença
Necessários mais estudos

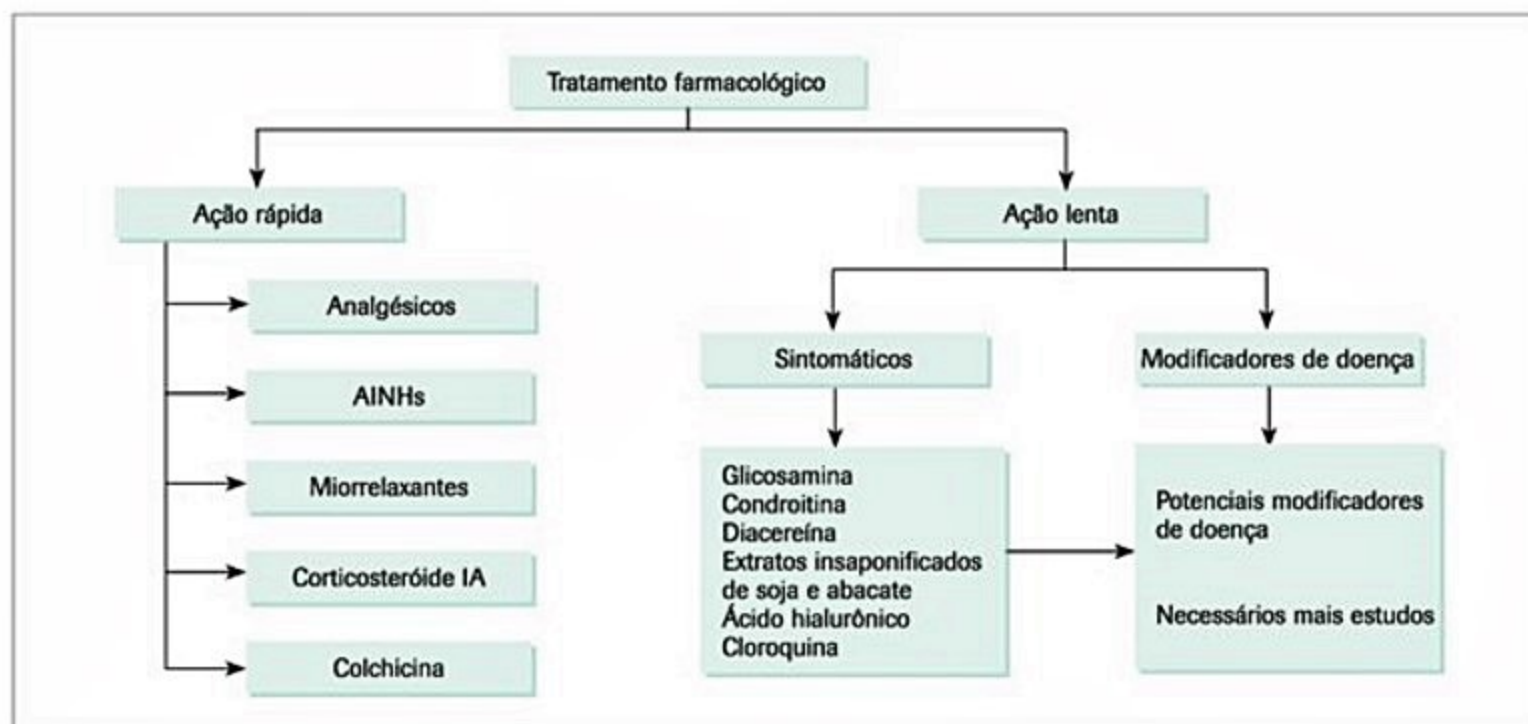



Figura 12. Principais fármacos utilizados no tratamento da osteoartrite.

Tratamento com fármacos de ação lenta

O conceito de fármacos de ação lenta no tratamento da artrose foi introduzido há pouco mais de uma década. Eles são divididos em duas classes (Figura 12):

- Fármacos sintomáticos de ação lenta: melhoram os sintomas, não são analgésicos comuns ou AINH e têm início de ação lenta com efeito residual após a suspensão.
- Fármacos modificadores de doença (impropriamente chamados condroprotetores): podem prevenir, retardar ou reverter a progressão do processo osteoartrítico.

Ficaram também estabelecidas as diretrizes para o teste de fármacos de ação lenta na OA, as quais têm servido de base para os estudos mais recentes. Os ensaios sobre a eficácia sintomática podem ter duração inferior a 6 meses, porém testes sobre fármacos modificadores de doença devem ter duração mínima de 2 anos, e o objetivo primário deve ser a aferição do retardo na perda de espaço articular na radiografia convencional ou a aferição do volume articular na ressonância magnética.

Os fármacos sintomáticos de ação lenta na OA apresentam-se como alternativa ao uso isolado de analgésicos e AINH, podendo exercer um efeito poupador sobre estes ou até substituir o seu uso. Os principais são: hialuronato, cloroquina, diacereína, condroitina, glicosamina, extratos não saponificados de soja e abacate, bisfosfonatos, entre outros.

A cloroquina, que vem sendo prescrita em nosso meio há mais de 20 anos, tem eficácia analgésica sugerida inicialmente para o tratamento da OA erosiva das mãos, num estudo não controlado com duração de 6 meses[37]. Em 2002, o Consenso Brasileiro de Osteoartrite estabeleceu que a cloroquina é uma opção válida para o tratamento da artrose[35]. A dose diária preconizada é de 200 a 400 mg de hidroxicloroquina ou de 125 a 250 mg de difosfato de cloroquina.

A diacereína age reduzindo a síntese de interleucina 1-beta e de metaloproteases, e elevando a produção de colágeno e proteoglicanos. Trabalhos randomizados e duplo-cegos controlados mostraram eficácia superior ao placebo e comparável ao AINH. Pelletier et al.[13] demonstraram, em 483 casos de artrose de joelho tratados durante 4 meses, que a diacereína foi superior ao placebo, mesmo 2 meses após sua suspensão, estabelecendo a dose de 100 mg diários como a melhor relação eficácia-tolerância. Uma relativa desvantagem é a ocorrência de efeitos colaterais no tubo digestivo, principalmente a diarreia. Já no estudo ECHODIAH[38], 507 casos de OA de quadril foram tratados durante 3 anos com diacereína. No grupo que recebeu a diacereína, houve menor perda de espaço articular, porém esses mesmos pacientes não apresentaram melhora clínica.

O sulfato de glicosamina, um aminomonossacarídeo, vem demonstrando em inúmeros estudos tratar-se de um medicamento muito promissor, pois alia boa tolerabilidade e eficácia no controle dos sintomas da OA. Em modelos animais, reduz a degradação da cartilagem e aumenta a síntese de glicosaminoglicanos. Uma metanálise[37] realizada em 15 de 37 estudos revisados, randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados com pelo menos 4 semanas de duração, concluiu que a glicosamina apresenta um efeito terapêutico moderado. Num estudo bem desenhado[39], 212 pacientes com OA de joelhos receberam de forma randomizada e duplo-cego o sulfato de glicosamina na dose de 1.500 mg/dia ou placebo durante 3 anos. O grupo que recebeu a glicosamina apresentou melhora dos sintomas e menor perda do espaço articular. Recentemente, alguns autores não encontraram eficácia

com o uso de cloridrato de glicosamina[40], porém o trabalho utilizou um sal diferente: o cloridrato, e não o sulfato, de condroitina.

O sulfato de condroitina age inibindo a síntese de IL-1. Alguns estudos atestam sua eficácia, inclusive uma metanálise[38], porém, mais recentemente, outros autores não observaram resultados positivos com sua utilização[39]. Tais controvérsias se devem às diferentes preparações utilizadas e à metodologia empregada nos estudos clínicos. A glicosamina é administrada na dose de 1.500 mg/dia, e a condroitina na dose de 1.200 mg/dia. Existem apresentações em cápsulas com a associação de 500 mg de glicosamina e 400 mg de condroitina (3 cápsulas/dia em tomada única) e sachês tanto de glicosamina 1.500 mg como da associação.

Os extratos não saponificados de soja e abacate podem melhorar os sintomas da artrose de joelho e quadril[40]. Entretanto, outros autores[41] não verificaram eficácia sintomática desses óleos num estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com grupo paralelo, placebo-controlado em 163 casos de OA de quadril, porém constatou-se melhora na progressão radiográfica no subgrupo de pacientes com artrose mais avançada. Existe uma única apresentação com 200 mg de insaponificável de soja e 100 mg de insaponificável de abacate, e deve ser tomada 1 vez/dia.

A viscossuplementação com o ácido hialurônico, principal componente de ligamentos, tendões, estrutura cartilaginosa e do líquido sinovial, mantém suas propriedades viscoelásticas e tem revelado eficácia superior a injeções de placebo intra-articular. Altman et al.[42] demonstraram, num estudo randomizado e controlado, eficácia semelhante ao naproxeno e um efeito analgésico que perdura por até 6 meses após a aplicação. Não parece haver diferenças entre as apresentações de alto e baixo peso molecular. Dentre as suas ações, destaca-se o efeito estimulador na produção de novo ácido hialurônico pela própria articulação. A apresentação comercial disponível em nosso meio é composta por 20 ou 25 mg de hialuronato de sódio. São feitas de 3 a 5 aplicações intra-articulares (semanais), geralmente nos joelhos, quadris e ombros, e eventualmente em outras articulações.

Qualquer que seja a opção de tratamento com fármacos de ação lenta, não existe uma duração estipulada para seu uso, uma vez que a OA é uma doença de evolução crônica e, via de regra, ininterrupta. Assim, a sua manutenção baseia-se na resposta sintomática e radiográfica e na eficácia das medidas não medicamentosas.

Tratamento não farmacológico

As principais medidas dessa modalidade encontram-se listadas no Quadro 6.

Medidas gerais

O procedimento inicial no tratamento da OA é a identificação dos fatores de risco na vida do paciente: atividades que provocam sobrecarga articular, trauma prévio, deformidades congênitas e/ou adquiridas, obesidade, instabilidade articular e hipotrofia dos músculos relacionados à articulação comprometida.

Cumprida essa investigação, procede-se à orientação do paciente quanto à natureza da doença e sua evolução. É imprescindível que o paciente seja treinado em medidas de proteção articular (evitar posturas inadequadas como agachar-se ou permanecer ajoelhado no chão ou flexão de outras articulações por longos períodos) e aquelas que visem a minimizar os riscos: perda de peso, tipo de atividade física ideal, programas de fortalecimento muscular etc.

A proteção articular e a conservação de energia são medidas muito eficazes, uma vez que a sobrecarga mecânica tem um papel importante e, por vezes, único no desencadeamento e no agravamento da OA. Num estudo em nosso meio[43], verificou-se que a dor da artrose das mãos estava significativamente associada à realização de atividades da vida diária com pouca proteção articular. Recomenda-se que o paciente transfira carga para articulações maiores, poupe articulações afetadas e distribua os esforços bilateralmente. O controle da obesidade deve ser reconhecido como uma das medidas mais importantes, pois existem fortes evidências de que ela possa desencadear ou piorar a OA de joelhos, como já mencionado. No estudo Framingham[44], observou-se que, em mulheres normais com idade média de 37 anos, uma massa corpórea elevada aumenta o risco de OA de joelho, enquanto a redução de 2 unidades nesse índice já é capaz de reduzir significativamente o risco da doença.

Os exercícios promovem a melhora do tônus muscular e da resistência das estruturas articulares e periarticulares, melhorando o suporte e a estabilidade articular. No estudo ADAPT[45], a combinação da dieta com exercícios aeróbicos e de resistência mostrou efeito superior ao exer-

Quadro 6. Recomendações para o tratamento não farmacológico da osteoartrite, segundo o American College of Rheumatology[24]

Tratamento não farmacológico
Educação
Programas de autoajuda
Suporte social
Perda de peso
Exercícios aeróbicos, fortalecimento e alongamento
Terapias físicas
Artefatos de assistência para deambulação
Calçados apropriados
Palmilhas em cunha
Joelheiras e similares
Terapia ocupacional
Proteção articular e conservação de energia
Artefatos de assistência para atividades cotidianas
Adesivo patelar

cício ou à dieta isoladamente, ressaltando a importância da aplicação da terapia múltipla nesses pacientes. Um programa de exercícios individualizados pode promover redução da dor e aumentar a amplitude dos movimentos, a força e o desempenho nas atividades cotidianas.

Alguns pacientes acreditam que os exercícios podem piorar a OA. A principal orientação a ser dada é que qualquer exercício que gere dor articular deve ser suspenso e o tratamento físico, reavaliado. A dor é um sinal de que se ultrapassou o limite permitido pela doença. Ajustes na frequência, na duração e no grau de dificuldade podem ser experimentados.

Exercícios de impacto, carga acentuada e torção articular (competições, corridas, futebol, basquete, vôlei, entre outros) devem ser evitados, pois podem acelerar a OA. Exercícios aeróbicos como marcha, natação, bicicleta e hidroginástica (úteis pelo baixo grau de impacto articular) são habitualmente bem tolerados.

Exercícios de resistência mostraram-se tão eficazes quanto os aeróbicos no controle da dor, na melhora funcional e na qualidade de vida, segundo o estudo FAST[46].

Os exercícios são contraindicados em casos muito graves e com dor persistente, porém o repouso só é recomendado em situações de piora aguda dos sintomas, pois, em excesso, acarreta ganho de peso e atrofia das estruturas articulares, agravando o problema.

Palmilhas, bengalas e calçados especiais são medidas auxiliares de grande valor. Os calçados devem apresentar três características básicas: solados com boa capacidade de absorção de impacto (com amortecedores ou de borracha), estabilidade (com fixação no antepé e calcanhar) e devem ter um salto de 2 a 3 cm para aumentar a absorção dos impactos. Saltos maiores acarretam aumento da lordose, encurtamento da panturrilha e sobrecarga do antepé (que pode piorar a OA da primeira metatarsofalângica). Em estudo recente controlado e duplo-cego, mostrou-se a eficácia do uso de sapato adequado na dor, função e sobrecarga mecânica em pacientes com OA de joelhos[47]. Palmilhas de silicone ou sorboplana também são usadas para a absorção de impacto.

Uma bengala contralateral reduz em até 60% a carga do quadril lesado. A bengala deve ter um comprimento suficiente para permitir um ângulo de 20 a 30° entre o braço e o antebraço quando empunhada.

Palmilhas em cunha lateral com 6 a 8 mm de altura promovem redução significativa da carga no compartimento medial do joelho varo e diminuem o estiramento dos ligamentos colaterais laterais; da mesma maneira, utilizam-se palmilhas em cunha medial para o joelho valgo. Demonstrou-se também que, se utilizadas com tornozeleiras e outros estabilizadores de tornozelo, essas palmilhas em cunha melhoram sua eficácia[48]. A utilização de palmilhas em cunha medial para a OA com joelho valgo também se mostrou eficaz[49].

O realinhamento da patela com desvio laterolateral por meio de fita adesiva é uma medida simples e tem sua principal indicação nas situações de OA da faceta lateral patelofemoral ou OA femoropatelar com ângulo Q aumentado. Nessa situação, a patela deve ser realinhada medialmente. A joelheira fenestrada pode ser utilizada opcionalmente à fita adesiva. Joelheiras com hastes articuladas melhorarão a estabilidade dos joelhos quando os exercícios de fortalecimento forem insuficientes.

Terapia física

A aplicação do calor tem ação sobre terminações nervosas e fibras gama do fuso muscular, além de melhorar a extensibilidade do colágeno e do músculo. Pode ser realizada sob a forma superficial e profunda. O calor profundo é realizado sob a forma de ultrassom (para áreas mais restritas), ondas curtas e micro-ondas. O calor superficial é obtido pelos métodos de condução (bolsas térmicas e parafina na artrose de mãos), convenção (banho quente) e radiação (infravermelho).

Mesmo sendo amplamente utilizados, a eficácia de alguns procedimentos, como a aplicação de ultrassom e calor superficial, tem sido questionada. Revisões sistemáticas mostraram que esses procedimentos apresentaram eficácia similar ao placebo na OA.

A utilização do frio reduz a espasticidade muscular e aumenta o limiar da dor. A aplicação se faz com bolsas térmicas ou massagem com gelo, por um período de 20 a 30 minutos.

A estimulação elétrica transcutânea do nervo (TENS) é útil como procedimento analgésico.

A acupuntura pode ser aplicada para melhorar a dor e a contratura muscular, porém alguns trabalhos não constataram sua eficácia.

A aplicação de pulsos eletromagnéticos (PST) tem sido experimentada por alguns autores, mas sua eficácia é controversa.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico geralmente é utilizado quando o clínico falha. Inclui irrigação, debridamento artroscópico, fenestração do osso subcondral, remoção de osteófitos, osteotomia, colocação de próteses e artrodese.

Transplante de cartilagem e condrócitos, uso de matriz artificial e aplicação de fatores de crescimento apresentam resultados aceitáveis apenas nos casos de lesões focais, em indivíduos mais jovens.

Mais recentemente, vários pesquisadores têm tentado desenvolver uma cartilagem *in vitro* baseada na engenharia tecidual tridimensional[50]. A cartilagem obtida nesse processo ainda não é suficiente qualitativa e quantitativamente, porém, cada vez mais ela, se aproxima do ideal, para que venha a ser utilizada *in vivo*.

Em suma, a OA é uma doença articular progressiva cujo tratamento requer a combinação de intervenções no estilo de vida, modalidades farmacológicas e não farmacológicas. Analgésicos, AINH e infiltrações intra-articulares com corticosteroide e ácido hialurônico são eficazes, sobretudo no alívio da dor. Já as substâncias sintomáticas de ação lenta precisam ser ainda mais bem avaliadas, assim como os fármacos modificadores do cur-

so da doença, diante das diferentes preparações disponíveis e escassez de estudos. Em geral, a combinação de fármacos possibilita um efeito mais adequado, ao se associar um analgésico ou AINH com um ou mais fármacos de ação lenta, como, em nosso meio, a cloroquina. Além disso, a determinação de biomarcadores envolvidos na doença possibilita seu diagnóstico precoce e o desenvolvimento de novas formas de terapia.

Considerações finais

A OA é a artropatia mais prevalente da espécie humana, constituindo um problema de saúde pública. Decorre de uma insuficiência da cartilagem articular pelo fato de estar submetida à sobrecarga ou por deficiências intrínsecas do tecido.

As manifestações radiográficas típicas são redução do espaço articular, esclerose óssea subcondral e osteófitos. Existe relativa dissociação clínico-radiográfica. Para o diagnóstico, é obrigatória a dor; a manifestação radiográfica isolada não configura OA. A inflamação, via de regra, é de pequena intensidade, mas contribui para a progressão do dano articular.

O tratamento baseia-se em educação do paciente, aplicação de terapia física e medicamentosa e cirurgia. É fundamental a aplicação dos princípios de proteção articular. É igualmente importante a estabilização articular por meio de exercícios apropriados, como os de fortalecimento, alongamento e aeróbicos, aplicados conforme os aspectos individuais do paciente e as articulações afetadas.

A terapia medicamentosa inclui analgésicos, AINH e miorrelaxantes, utilizados por curto período. Nas crises de dor, além dos AINH, preconizam-se infiltrações com corticosteroide e, eventualmente, lavagem articular. As substâncias de ação lenta constituem o tratamento de base e devem ser ministradas continuamente. Elas agem no controle dos sintomas, e algumas delas provavelmente também apresentam propriedades modificadoras do curso da OA. Entre as substâncias de ação lenta incluem-se na prática clínica: glicosamina, condroitina, diacereína, extratos insaponificados de soja e abacate, hidroxiprolina, ácido hialurônico (intra-articular) e cloroquina.

O tratamento cirúrgico inclui debridamento e lavagem, transplante de cartilagem, osteotomias e artroplastias.

Estão sendo desenvolvidos novos fármacos de ação lenta e implante de cartilagem obtida por engenharia tecidual.

Referências bibliográficas

1. Lane NE, Brandt K, Hawker G, Peeva E, Schreyer E, Tsuji W et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19:478-82.
2. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. J Rheumatol Suppl. 1991;27:10-2.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em: www.cdc.gov.
4. Cruz Filho A. Significado socioeconômico das doenças reumáticas. In: Cruz Filho A. Clínica reumatológica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1980. p.825-7.
5. Peyron JG. Epidemiologic and etiologic approach of osteoarthritis. Sem Arthritis Rheum. 1979;8:288-306.
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64:465-74.
7. Lowman EW. Osteoarthritis. JAMA. 1955;157:487-8.
8. Lawrence RC, Hockberg MC, Kelsey JL. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. J Rheumatol. 1989;16:427-41.
9. Oliveira SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. Arthritis Rheum. 1995;38:1134-41.
10. Wilson MG. Idiopathic symptomatic osteoarthritis of hip and knee: a population – based incidence study. Mayo Clin Proc. 1990;65:1214-21.
11. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman BN, Aliabadi P et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham osteoarthritis study. Arthritis and Rheum. 1995; 38:1500-5.
12. Howell DS, Pelletier J-P. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: McCarty DJ, Koopman WJ. Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. 12.ed. Philadelphia, London: Lea & Febiger, 1993. p.1723-34.
13. Pelletier JP, Yaron N, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double blond, placebo-control led trial, the diacerein study group. Arthritis Rheum. 2000;43(10):2339-48.
14. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22:363-88.
15. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69:483-9.
16. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18:476-99.
17. Stecher RM. Heredity in hypertrophic arthritis of the finger joints. Am J M Sc. 1941;201:801-9.
18. Fuller R. Excreção urinária de 4-hidroxiprolina em subpopulações de pacientes portadores de osteoartrite [dissertação]. São Paulo: Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo, 1989.
19. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. Ann Intern Med. 2000;133:321-8.
20. Anderson J, Feltson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national health and nutrition examination survey (HAYNES). Am J Epidemiol. 1988;128:179-89.
21. Heliövaara M, Mäkëla M, Impivaara O, Knekt P, Aromaa A, Sievers K. Association of overweight, trauma and workload with coxartrosis. A health survey of 7217 persons. Acta Orthop Scand. 1993;64:513-8.
22. Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: Data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-1). Am J Epidemiol. 1993;137:1081-8.
23. Maetzel A, Makela M, Hawker G, Bombardier C. Osteoarthritis of hip and knee and mechanical occupational exposure: a systematic overview of the evidence. J Rheumatol. 1997;24:1599-607.
24. McAlindon TE, Wilson PW, Aliabadi P, Weissman B, Felson DT. Level of physical activity and the risk of raadiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. Am J Med. 1999;53:565-8.
25. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Chaisson CE, Klein R, Wilson PW et al. Estrogen replacement and worse of knee oateoarthrtis: the Framinghan Study. Arthritis Rheum. 1998;41:1867-73.
26. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011;377:2115-26.
27. Hirose-Pastor E, Fuller R, Granja CB, Laurindo IMM, Teodoro WR, Cossermelli W. Caracterização clínica, laboratorial e radiológica da osteoartrite erosiva. Critérios preliminares. Anais do XVII Congresso Brasileiro de Reumatologia. Florianópolis, 1988.
28. Altman RD, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 1986;29:1039-49.
29. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, Cottrell S, Eyre D, Gendreau M et al. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. Osteoarthr Cartil. 2011;19(5):515-42.
30. Mobasheri A. The Future of osteoarthritis therapeutics: targeted pharmacological therapy. Curr Rheumatol Rep. 2013;15:364.
31. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2014;44:253-63.
32. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2013;72:1125-35.
33. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for In-

ternational Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2003;62:1145-55.
34. Cutolo M, Berenbaum F, Hochberg M, Punzi L, Reginster JY. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum. 2015;pii :S0049-0172(14)00326-6.
35. Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS et al. Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). Rev Bras Reumatologia. 2002;42(6):37-4.
36. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, et al. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. Arthritis Rheum. 2000;43:1905-15.
37. Pastor EMH, Fuller R, Granja CB. Use of chloroquine in erosive osteoarthritis. An uncontrolled preliminary study. XVII Congresso Ilar de Reumatologia; de 17 a 23 de outubro de 1989. Rio de Janeiro, 1989.
38. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Maziéres B, Vignon E, Lequesne M et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. Arthritis Rheum. 2001;44(11):2359-47.
39. Reginster JY, Derois YR, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2001;357:251-6.
40. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006;354(8):795-808.
41. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster JY. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A doubleblind, prospective, placebo-controlled study. Scand J Rheumatol. 2001;30:242-7.
42. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. J Rheumatol. 1998;25(11):2203-12.
43. Souza ERB, Gallinaro AL, Fuller R. Osteoartrose de mãos. Aplicação de um questionário fotográfico sobre proteção articular. Rev Bras Reumatologia. 2000;40:S25.
44. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women: the Framingham study. Ann Intern Med. 1992;116:535-9.
45. Messier SP, Oeser RF, Mitchell MN, Valle G, Morgan TP, Rejeski WJ et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the arthritis, diet, and activity promotion trial. Arthritis Rheum. 2004;50(5):1501.
46. Ettinger WH, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis: the fitness arthritis and seniors trial. Jama. 1977;277:25-31.
47. Trombini-Souza F, Fuller R, Matias A, Yokota M, Butugan M, Goldenstein-Schainberg C et al. Effectiveness of a long-term use of a minimalist footwear versus habitual shoe on pain, function and mechanical loads in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13:121.
48. Toda Y, Segal N, Kato A, Yamamoto S, Irie M. Effect of a novel insole on the subtalar joint of patients with medial compartment osteoarthritis of the knee. J Rheumatol. 2001;28:2705-10.
49. Rodrigues PT, Ferreira AF, Pereira RMR, Bonfá E, Borba EF, Fuller R. Effectiveness of medial-wedge insole treatment for valgus osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2008;59(5):603-8.
50. Kafienah W, Mistry S, Dickinson SC, Sims TJ, Learmonth I, Hollander A. Three-dimensional cartilage tissue engineering using adult stem cells from osteoarthritis patients. Arthritis & Rheumatism. 2007;56(1):177-87.
51. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K et al. The American College of Rheumatology criteria for classification and reporting of osteoarthritis of the hips. Arthritis Rheum. 1990;34:505-14.
52. American College of Rheumatology. Subcommittee on classification criteria for osteoarthritis: The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum. 1990; 33:1601-10.
53. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsapoinifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum. 2002;47(1):50-8.
54. McAlindon TE, Lavalley MP, Gullin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. Journal of the American Medical Association. 2000;283:1469-75.
55. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II, OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Ostaoarthritis Cartilage. 2008;16(2):137-62.

Doenças por Deposição de Cristais

25

Ricardo Fuller
Cláudia Goldenstein-Schainberg

SUMÁRIO

Gota

Conceito

A gota decorre da elevação nos níveis de ácido úrico que acarreta a formação de cristais de monourato de sódio em diversos tecidos, destacando-se, pela frequência, as articulações, as estruturas periarticulares, os rins e o tecido subcutâneo. Caracteriza-se clinicamente por surtos agudos da artrite, geralmente envolvendo uma ou poucas articulações, e por formação de cálculos urinários. Outra característica da doença é o desenvolvimento de grandes acúmulos de cristais de urato denominados tofos, localizados principalmente nos tecidos periarticulares e subcutâneo.

Epidemiologia

É notória a forte predominância no sexo masculino, que é acometido em uma proporção de 7:1 a 9:1[1], incidindo dos 30 aos 60 anos de idade, com pico aos 40 anos[2]. No sexo feminino, a maior incidência ocorre entre os 55 e 70 anos, principalmente após a menopausa, em decorrência da perda do efeito uricosúrico secundário do estrogênio. A distribuição entre homens e mulheres acima dos 65 anos é de 3:1[3]; para outros autores, aproximadamente 50% dos casos com diagnóstico após os 60 anos de idade são do sexo feminino, podendo exceder os 50% na faixa acima dos 80 anos[4].

A prevalência da gota na população adulta geral é de 0,5 a 1%[3]. Nas últimas décadas, verificou-se tendência para o aumento da prevalência da gota, possivelmente relacionada à alteração dos hábitos alimentares e ao aumento da longevidade e suas consequências. Entre 1990 e 1999, observou-se aumento na prevalência de gota na população entre 65 e 74 anos (2,1 para 4,1%) e naquela acima dos 74 anos (2,1 para 3,1%), mantendo-se estável naqueles com idade inferior a 65 anos[5].

A maioria dos dados epidemiológicos foi realizada em população caucasiana. Em algumas raças, a prevalência é maior: filipinos, povos do noroeste da América do Norte e Maoris da Nova Zelândia (nestes, a prevalência chega a 5%)[6,7].

Existe forte influência hereditária na transmissão da gota, sendo verificada antecedentes familiares em 10 a 80% dos pacientes[2].

Histórico

A origem do nome gota, ou *gutta* em latim, originou-se da crença de que "gotas de veneno" pingam sobre a articulação, tal a intensidade da dor sofrida pelos pacientes.

Remonta ao Egito a mais antiga referência sobre a doença, tendo sido encontradas evidências de depósitos tofáceos no hálux de múmias. Hipócrates deixou a primeira descrição escrita sobre a gota, no século V a.C. A doença sempre foi reconhecida como condição que aflige ricos e poderosos, glutões e beberrões (Celsus – século I d.C.), carregando esta conotação até a atualidade[8]. Em 1854, Garred estabeleceu vinculação patogênica da gota com o urato.

O primeiro tratamento eficaz contra ataques agudos de gota vem sendo utilizado há 1.500 anos, quando Alexandre Tales iniciou o emprego terapêutico da colchicina. Somente em 1950, porém, surgiu o primeiro uricorredutor, a probenecida, e a partir de 1963, passou-se a utilizar o alopurinol, atualmente um dos fármacos mais conhecidos para esse fim.

Fisiopatologia

A base do ataque articular da gota decorre da resposta celular desencadeada por cristais[9]. Estes, ao se formarem abaixo da membrana sinovial, são opsonizados com IgG[10], acarretando sua fagocitose por células com receptor de Fc e formação de fagolisossomos. Outros peptídios também podem aderir à superfície do cristal. Já a apolipoproteína E pode inibir a fagocitose. A presença ou não desses opsonizantes pode determinar a interrupção da aderência celular e, consequentemente, da inflamação. Esse fenômeno pode explicar os cristais no tofo e no líquido sinovial de articulações normais sem desencadear inflamação[11].

Participam do processo, basicamente, neutrófilos, monócitos, fibroblastos, linfócitos e sinoviócitos. As enzimas lisossômicas degradam a IgG dos cristais, ocorre liberação de hidrogênio por estes e atividade membranolítica, rompendo a célula e derramando enzimas no tecido comprometido. A migração celular aumenta pela ação de substâncias quimiotáxicas. Mediadores inflamatórios, como prostaglandina E2, leucotrienos, citocinas IL-1 e IL-6 e espécies ativas de oxigênio amplificam o processo inflamatório, causando congestão vascular, proliferação sinovial, infiltração neutrofílica e dano tecidual[9].

Quadro clínico

O espectro clínico da gota pode ser didaticamente dividido em 5 grupos:

1. Hiperuricemia assintomática.
2. Artrite aguda.
3. Período intercrítico.
4. Gota tofácea crônica.
5. Gota renal e urolitíase.

Hiperuricemia assintomática

A constatação de níveis persistentemente elevados de ácido úrico, na realidade, não faz parte do espectro clínico da gota, e sim representa uma situação de maior risco para o seu surgimento. Caracteriza-se por indivíduos que apresentam níveis elevados de ácido úrico sérico, sem apresentar manifestação de doença. O ácido úrico é um produto do catabolismo das purinas, excretado basicamente pelo rim. Em concentrações de até 7 mg/dL no soro, na temperatura de 37°C, apresenta-se solúvel nos fluidos fisiológicos. Acima desse nível, aumenta progressivamente a possibilidade dessa substância depositar-se nos tecidos sob a forma de cristais[12]. Por esse motivo, define-se hiperuricêmico o indivíduo com nível sérico de ácido úrico superior a 7 mg/dL. A prevalência da hiperuricemia é de 2 a 13% entre os norte-americanos[13], podendo chegar a 18% dependendo da população estudada[14]. No Brasil, verificou-se hiperuricemia em 13,2% dos indivíduos[15].

Indivíduos hiperuricêmicos têm maior chance de desenvolver gota que normouricêmicos, e essa evolução é diretamente proporcional ao nível do ácido úrico. O risco anual é de 0,1% em homens com nível sérico abaixo de 7 mg/dL, 0,5% entre 7 e 8,9 mg/dL e 4,9% em níveis superiores a 9 mg/dL[16]. Entretanto, a maioria dos pacientes com hiperuricemia permanece assintomática ao longo do tempo, não sendo indicada terapia específica.

Artrite aguda

A crise aguda da gota manifesta-se por uma monoartrite em 85 a 90% dos casos, predominantemente nos membros inferiores[2]. Tem início repentino e rápido, além do desenvolvimento de dor intensa, edema, aumento de temperatura e eritema, por vezes violáceo. Essas características fazem da crise aguda de gota uma manifestação ímpar dentro do capítulo das artropatias inflamatórias. A resposta ao tratamento tende a ser rápida, mas, mesmo quando não tratadas, as crises resolvem-se espontaneamente em um período de 3 a 10 dias, podendo mais raramente estender-se além de 2 semanas[2,17]. As articulações mais comumente afetadas (Figura 1) são:

Membros inferiores: joelhos, tornozelos, tarso, metatarsofalângicas e interfalângicas. O envolvimento da primeira articulação metatarsofalângica é o mais típico da gota (Figura 2) e ocorre em 50% dos casos na crise inicial e em 90% na evolução da doença[2]. Nesse local, a artrite denomina-se podagra.

Membros superiores: cotovelos, punhos, metacarpofalângicas (Figura 3) e interfalângicas.

Surtos poliarticulares podem ocorrer em 2 a 13% dos casos, inclusive na primeira crise, sendo mais frequentes quando a gota é secundária à doença linfo ou mieloproliferativa e em transplantados renais sob uso de ciclosporina[18]. Irritabilidade, febre e poliúria podem ocorrer raramente, tanto antes como durante a crise.

Após a crise aguda, pode ocorrer descamação epidérmica, mas apenas sobre o local afetado[2,17] (Figura 4); por essa razão, quaisquer lesões descamativas cutâneas nas mãos e nos pés são popularmente associados ao "ácido úrico", sem ter, na verdade, relação com hiperuricemia.

Os fatores desencadeantes mais frequentes da crise aguda são: ingestão de bebida alcoólica, uso de fármacos como diuréticos, tuberculostáticos e salicilatos, trauma,

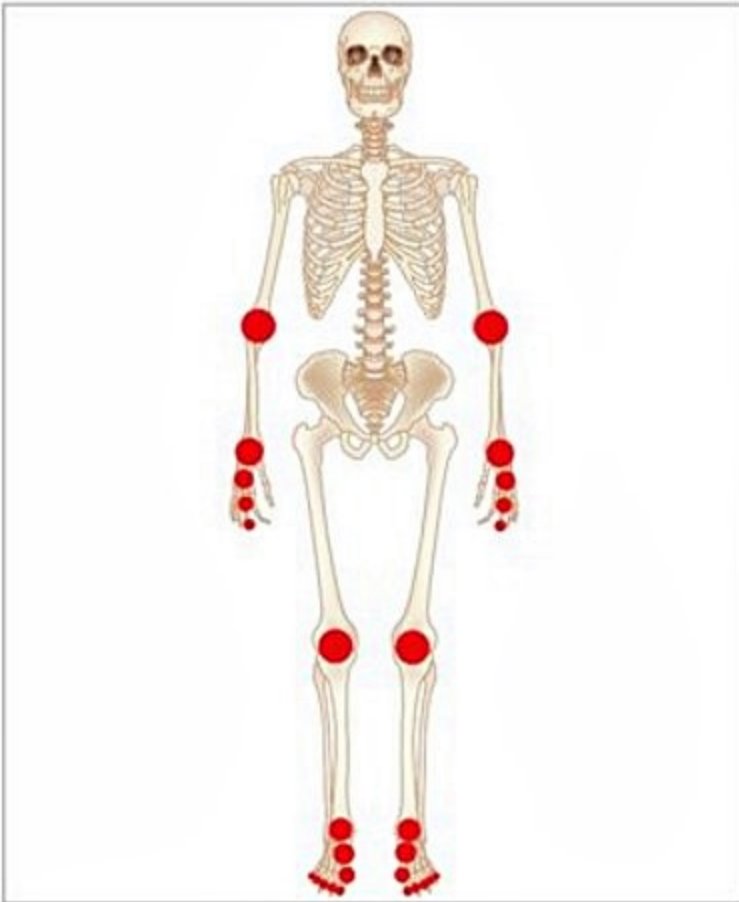



Figura 1. Topografia do envolvimento articular da gota.

Figura 2. Podagra bilateral.

Figura 3. Crise articular na segunda articulação metacarpofalangeana.

Figura 4. Descamação cutânea no cotovelo após uma crise de artrite.

infecção, cirurgia, estresse emocional e ingestão excessiva de carne e leguminosas (feijão, ervilha, lentilha). As crises também podem ser desencadeadas durante a introdução ou a interrupção dos uricorredutores[12].

Nos indivíduos mais idosos, a crise da gota pode assumir uma forma atípica, sendo menos intensa e de início mais insidioso, assumindo por vezes um padrão poliarticular, especialmente nas mulheres, nas quais é mais frequente o acometimento das falanges das mãos e formação de tofos nessa localização[19,20].

Período intercrítico

Entre os ataques agudos, nos primeiros anos da doença, os pacientes ficam assintomáticos e comumente sem nenhuma sequela articular, caracterizando o período intercrítico da gota. Habitualmente, os ataques se sucedem a cada 1 a 6 meses em média. Com a evolução da doença, as crises se tornam mais frequentes, menos intensas e mais prolongadas e, em alguns casos, envolvendo mais de uma articulação. Alguns pacientes podem apresentar apenas uma ou poucas crises ao longo da vida[2,17,18].

Em alguns casos, o indivíduo entra em uma fase poliarticular crônica. Nessa condição, pode haver dor mesmo no período intercrítico, com sinais permanentes no exame físico e radiográfico articular. Tal manifestação ocorre geralmente após 10 ou mais anos de doença[2,17].

Gota tofácea crônica

Nessa fase da doença, verificam-se tofos (depósitos de urato) em vários tecidos, principalmente o subcutâneo periarticular e articular. Ocorre em pacientes com doença de longa evolução, após muitos surtos de artrite (Figura 5). O intervalo entre o primeiro surto e o surgimento de tofos é variável, porém, em média, é de 11 anos[21]. Antes da terapêutica uricorredutora, 50 a 70% dos pacientes desenvolviam tofos, cifra que caiu para 17% após a introdução desse grupo de medicamentos. Os locais mais afetados são bursa olecraneana, cotovelo, tendão do calcâneo, superfícies extensoras das mãos, punhos, pés, joelhos e tornozelos, superfície ulnar dos antebraços e orelha externa (Figura 6). Podem atingir grandes dimensões em pacientes não tratados[2,17].

Figura 5. Tofo no cotovelo.

Figura 6. Tofo na orelha.

Gota renal e urolitíase

O envolvimento das vias urinárias na gota vem em terceiro lugar em frequência, atrás das articulações e do subcutâneo. Existem 3 tipos de acometimento nessa esfera: a urolitíase, a nefropatia úrica aguda e a nefropatia úrica crônica.

1. Urolitíase: cálculos no trato urinário são observadas em 10 a 25% dos pacientes com gota. São formados por ácido úrico ou podem ser mistos de ácido úrico e outros sais, como o oxalato de cálcio[2]. Decorre basicamente do baixo pH verificado na urina desses pacientes, o que diminui a solubilidade do ácido úrico. Em segundo lugar em frequência, a urolitíase pode ser desencadeada pela quantidade e concentração do ácido úrico excretado[12] ou pela influência de ambos os mecanismos. A urolitíase pode ocorrer também em 20% dos hiperuricêmicos sem manifestação articular[18], porém, nesses casos, por definição, não se configura o diagnóstico de gota.

2. Nefropatia úrica aguda: ocorre pela hiperuricemia aguda e grave decorrente do tratamento quimioterápico de doença linfo ou mieloproliferativa. Existe precipitação de grande quantidade de cristais de ácido úrico nos ductos coletores e ureteres levando à insuficiência renal aguda de padrão obstrutivo[2,22].

3. Nefropatia úrica crônica: decorre provavelmente da deposição dos cristais de urato no parênquima renal, que pode levar à reação inflamatória com a participação de células gigantes, causando proteinúria e incapacidade de concentração da urina. Acredita-se que as comorbidades presentes na gota (citadas mais adiante) contribuam para sua patogênese[2,22]. Recentemente, verificou-se *in vivo* a ação lesiva direta vascular em virtude do ambiente hiperuricêmico nos fluidos biológicos, independentemente da hipertensão arterial observada com frequência nesses indivíduos.

4. Doenças associadas: estão frequentemente associadas à gota, como hipertensão arterial sistêmica, diabete, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, insuficiência coronariana e outras doenças vasculares. A investigação dessas condições deve ser sempre realizada nos pacientes com gota, independentemente das manifestações[2-4].

Classificação e etiopatogenia

A gota pode ocorrer por dois mecanismos básicos:

- Aumento na produção de ácido úrico: idiopático, defeito enzimático, *turnover* elevado de ácidos nucleicos,

Quadro 1. Classificação da gota segundo o mecanismo e a etiologia[22]
Hiperprodução de urato
Hiperuricemia primária
Idiopática
Deficiência completa de hipoxantina guanina fosforibosil transferase
Hiperatividade da fosforibosil pirofosfatase
Hiperuricemia secundária
Consumo excessivo de purinas
Doenças mieloproliferativas e linfoproliferativas
Doenças hemolíticas
Psoríase
Doenças por depósito de glicogênio: tipos 1, 3, 5 e 7
Hipoexcreção de ácido úrico
Hiperuricemia primária
Idiopática
Hiperuricemia secundária
Redução da função renal
Acidose metabólica (cetoacidose ou acidose lática)
Desidratação
Diurético
Hipertensão
Hiperparatireoidismo
Drogas: ciclosporina, pirazinamida, etambutol e salicilato em baixa dose
Nefropatia
Hiperprodução e hipoexcreção
Álcool
Deficiência de glicose-6-fosfatase
Deficiência de frutose-1-fosfato aldolase

estresse (trauma, cirurgia, infecção) e dieta rica em proteína.

- Eliminação diminuída de ácido úrico pelos rins. Aproximadamente 85% dos pacientes com gota apresentam um defeito específico na eliminação de ácido úrico (que independe da função renal)[19].

Em alguns pacientes, o mecanismo desencadeante é misto.

Quanto à etiopatogenia, a gota pode ser classificada em primária ou secundária. No primeiro grupo, enquadram-se a gota idiopática e a gota associada a defeito enzimático. A gota secundária pode ocorrer por:

- Elevação do *turnover* de ácidos nucleicos, como em neoplasias, tratamento quimioterápico (no qual há muita morte celular), hiperparatireoidismo, psoríase, estresse físico (cirurgia, exercício físico intenso etc.), estresse emocional etc.
- Eliminação diminuída de ácido úrico por insuficiência renal e uso de determinados fármacos (diuréticos, ácido acetilsalicílico, tuberculostáticos), ingestão de álcool, intoxicação por chumbo e distúrbio ácido metabólico (infecção, jejum etc.).

Uma rara e grave forma de gota foi descrita na infância, denominada síndrome de Lesh-Nyhan. Ela ocorre por causa da deficiência completa da hipoxantina guanina fosforibosil transferase que acarreta hiperuricemia grave, provocando comprometimento neurológico (espasticidade, coreoatetose e automutilação) e morte precoce.

Exames complementares

A gota caracteriza-se pela elevação persistente no nível sérico do ácido úrico. Define-se o nível normal do ácido úrico com base na sua solubilidade nos fluidos biológicos, ou seja, até 7 mg/dL. Acima desse nível, aumenta a probabilidade de precipitação cristalina. Alguns laboratórios registram faixas de normalidade diferentes com base em estudos populacionais nos quais existe diferença entre homens e mulheres. A definição fisicoquímica é mais adequada, pois estabelece o risco de formação de cristais. A excreção do ácido úrico nas 24 horas deve sempre ser aferida. Os valores normais vão de 200 a 300 mg até 700 a 800 mg. O *clearance* do ácido úrico deve ser calculado, pois muitos pacientes "normoexcretores" em termos absolutos podem apresentar um *clearance* de ácido úrico rebaixado. O *clearance* de ácido úrico normal é acima de 6 a 7 mL/min. O Quadro 2 mostra os principais achados de exames complementares.

Imagem

Na radiografia convencional, verificam-se múltiplas erosões ósseas em saca-bocado com bordas escleróticas e espiculadas como se fossem as valvas de uma concha (imagem em "concha"). Habitualmente, o osso afetado é mais denso. Há cistos ósseos. O espaço articular pode ficar reduzido em fases mais avançadas da doença (Figuras 7, 8 e 9). Os tofos podem ser vistos como uma opacificação tênue e raramente tornam-se calcificados. Com o evoluir

Quadro 2. Achados nos exames complementares
Ácido úrico sérico maior que 7 mg/dL, embora existam raros casos de pacientes com gota com uricemia persistentemente normal.
Excreção de ácido úrico (uricosúria na urina de 24 horas): preconiza-se a realização do *clearance* de ácido úrico para definir hiperexcretores e hipoexcretores.
Provas de atividade inflamatória: hemossedimentação e proteína C-reativa podem se elevar na fase aguda.
Hemograma: pode ocorrer leucocitose na fase aguda.
Glicemia, colesterol e triglicérides: podem estar alterados no paciente com gota.
Líquido sinovial: cristais de monourato de sódio extra e intracelular. Esses cristais são finos e têm pontas afiladas com birrefringência negativa à luz polarizada e polimorfonucleares em grande quantidade na fase aguda.
Anatomopatológico: granulomas envolvendo massas de cristais de urato nos tofos e nas articulações comprometidas.

Cistos
Esclerose óssea
Imagem de concha
Erosão em saca-bocado
Sinóvia espessada
Tofo
Neoformação óssea subperiostal

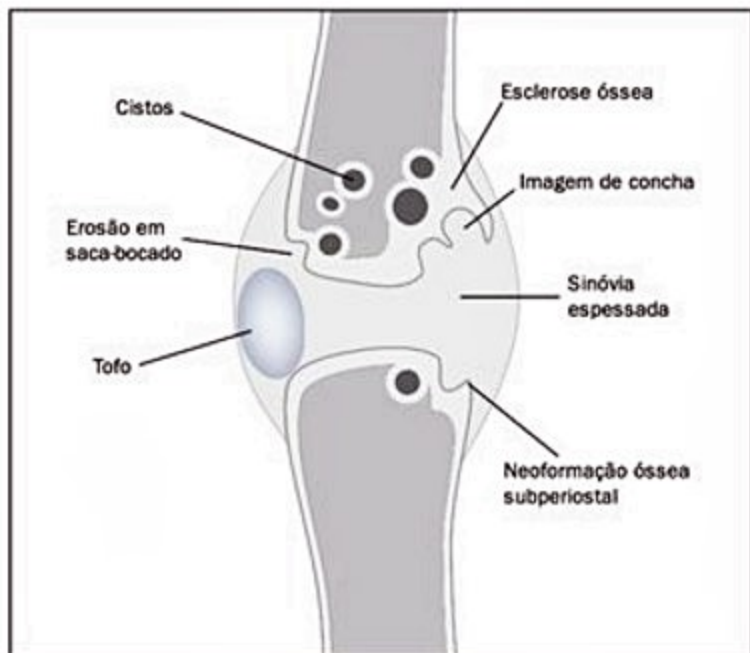



Figura 7. Esquema ilustrando os achados radiográficos da gota.

Figura 8. Radiografia da V articulação metacarpofalangeana. Nota-se grande erosão em "saca-bocado" determinando aspecto de concha.

■ **Figura 9.** Estágio avançado nas mãos. Notar os grandes cistos e as erosões destrutivas.

■ **Figura 10.** Cristais de urato: afilados e pontiagudos nas duas extremidades. Microscópio de luz polarizada com aumento de 400 X. Cedida por Cleonice Bueno e Walcy Rosolia Teodoro.

da doença, surgem lesões líticas ósseas disseminadas, perda do espaço articular, osteófitos e, na fase terminal, anquilose e osteopenia.

Recentemente, a identificação de cristais vem sendo realizada por tomografa computadorizada de dupla energia[23,24], porém esse recurso é mais dispendioso e envolve mais radiação que a radiografia, e deve ser utilizado apenas nos casos de dúvida diagnóstica.

A ultrassonografia[23,24] também pode identificar cristais na superfície da cartilagem e tecidos moles intra e periarticulares, e pode ser utilizada também como um recurso diagnóstico complementar.

Diagnóstico

A gota é uma artropatia que se caracteriza por manifestações bastante típicas. Episódios de monoartrite sucessivos, podagra, sexo masculino, idade acima dos 40 anos, história familiar de gota e urolitíase são elementos que sugerem fortemente o diagnóstico. A hiperuricemia levanta a suspeita, porém, até 25% dos pacientes apresentam nível normal durante uma crise aguda[2]. Nessa circunstância, recomenda-se mais uma ou duas aferições da uricemia fora da crise. O achado de cristais de monourato de sódio com birrefringência fortemente negativa no microscópio de luz polarizada nos tofos e líquido sinovial (principalmente se intracelulares) é um dado confirmatório (Figura 10). O exame radiográfico é também um importante auxiliar no diagnóstico, mostrando principalmente erosões em saca-bocado, cistos e aumento da densidade óssea adjacente à lesão. Existem 5 artigos publicados sobre critérios de classificação desde 1963[25]. Um dos mais utilizados foi o da Associação Americana de Reumatologia de 1977[26], cuja sensibilidade varia entre 70 e 85% e a especificidade entre 64 e 97% (Quadro 3).

■ **Quadro 3.** Critérios de classificação da artrite aguda da gota primária[23]
A. Presença de 6 dos itens abaixo: Mais de um ataque de artrite aguda Máximo de inflamação desenvolve-se dentro de um dia Ataque de monoartrite Eritema observado na articulação Dor ou edema na 1ª metatarsofalangiana Ataque articular unilateral na 1ª metatarsofalangiana Ataque articular unilateral no tarso Tofo (suspeito) Hiperuricemia Edema assimétrico em uma articulação à radiografia Cistos subcorticais sem erosão à radiografia Cultura negativa do líquido sinovial durante o ataque
B. Cristais de urato monossódico no líquido sinovial durante o ataque
C. Cristais de urato monossódico no tofo
Diagnóstico de gota: presença de A ou B ou C.

Diagnóstico diferencial

Artrite séptica

Quando um indivíduo apresenta uma primeira crise de monoartrite, é fundamental a punção articular para descartar um processo infeccioso, o qual também se manifesta como monoartrite aguda. O líquido sinovial apresenta caracteristicamente padrão inflamatório com contagem de células elevadas, o que também pode ocorrer no quadro de gota aguda. No entanto, na gota, o Gram e as culturas são negativos, e a pesquisa de cristais com luz polarizada mostra cristais em forma de agulha com birrefringência negativa. As duas condições podem coexistir.

Artrite reumatoide

Nesta, o processo inflamatório é poliarticular, simétrico e crônico, e mais frequente em mulheres. O fator reumatoide é positivo e a imagem radiográfica mostra cistos e erosões apenas nas margens articulares (na gota, pode ocorrer também fora dessa região), uma osteopenia periarticular e perda do espaço articular já nas primeiras fases da doença.

Espondiloartrites

Nesse caso, a artrite é crônica, normalmente oligo e poliarticular e com envolvimento frequente da coluna e articulação sacroilíaca.

Artropatia por depósito de pirofosfato de cálcio

Pode ser confundida com a gota quando evolui sob a forma de crises inflamatórias agudas recorrentes, sendo inclusive denominada pseudogota. A diferenciação é feita pelo achado de cristais de pirofosfato de cálcio com aspecto romboide e birrefringência positiva à luz polarizada. Na radiografia, verifica-se uma linha de densidade cálcica no espaço articular.

Tratamento

Os objetivos primários do tratamento são: prevenir as crises, evitar a formação de cálculos renais, reduzir o tamanho dos tofos e evitar a destruição articular. O objetivo secundário é manter o nível do ácido úrico abaixo de 6 mg/dL. O tratamento da gota divide-se em abordagem da crise aguda e a terapêutica uricorredutora. Para complementar a leitura, deve-se verificar as recomendações para o tratamento da gota publicadas pelo Colégio Americano de Reumatologia em 2012[27] e, mais recentemente, um guia elaborado por um painel internacional de especialistas[28].

Tratamento da crise articular

Recomenda-se a utilização dos anti-inflamatórios não hormonais (AINH) como primeira opção terapêutica. Não existe uma escolha preferencial por um fármaco em particular, mas sim uma adequação à tolerabilidade e à eficácia da medicação para determinado paciente[29]. Dentre as opções, o diclofenaco de sódio na dose de 50 mg 3 vezes/dia, o cetoprofeno 50 mg também 3 vezes/dia ou o naproxeno 500 mg 2 a 3 vezes/dia destacam-se pelo potencial analgésico. Alguns pacientes, porém, apresentam boa resolutividade com fármacos de maior comodidade posológica, como o meloxicam 15 mg e o piroxicam 20 a 40 mg, ambos 1 vez/dia. Os inibidores específicos da cicloxigenase 2 também mostraram-se eficazes, como o etoricoxibe na dose de 90 mg 1 vez/dia[30]. O tratamento deve durar até 1 a 2 dias após o término da dor, o que ocorre habitualmente em 3 a 7 dias.

O corticosteroide deve ser reservado para os casos refratários ou aqueles que apresentem intolerância ou contraindicação ao uso dos anti-inflamatórios convencionais.

Entre as opções, pode-se utilizar a prednisona e a prednisolona na dose de 10 a 20 mg/dia e a dexametasona na dose de 2 a 4 mg/dia. O uso também pode ser parenteral, destacando-se apresentações injetáveis de depósito como o fosfato dissódico 2 mg e o dipropionato 5 mg de betametasona pela comodidade (aplicação única) e eficácia.

A colchicina é o fármaco mais tradicional para o tratamento da crise aguda, porém, é também o que apresenta efeitos colaterais mais frequentemente nas doses terapêuticas para a crise de gota; os mais comuns são a diarreia e as cólicas, que muitas vezes obrigam a descontinuação do tratamento. A dose recomendada é de 0,5 mg 2 a 3 vezes/dia. Pode ser dada associada com anti-inflamatórios e corticosteroides. Esquemas habitualmente prescritos no passado, como a utilização de 0,5 mg a cada 30 minutos a 2 horas até a melhora ou até o surgimento de efeitos colaterais, não mais se justificam, em face da multiplicidade de opções disponíveis atualmente. O surgimento de vômitos e diarreia (muito comuns nas doses necessárias) em uma população-alvo geralmente mais idosa e com comorbidades gera desidratação e acidose, condições agravantes da própria crise articular da gota. O uso de colchicina endovenosa deve ser desencorajado, em razão de efeitos colaterais potencialmente graves e até mesmo fatais[31,32].

Tratamento profilático

Dieta

A ingestão de grande quantidade de carnes e leguminosas em uma mesma refeição deve ser evitada[33]. Um controle dietético rigoroso tem um potencial uricorredutor limitado (em torno de 1 mg), razão pela qual esse item pode ser considerado caso a caso, porque habitualmente esse paciente já tem restrições dietéticas decorrentes de comorbidades como hipertensão, dislipidemias e diabete. O uso de um fármaco uricorredutor reduz a necessidade de um maior rigor dietético. Todos os esforços devem ser direcionados à abolição do uso de bebidas alcoólicas[33], visto que sua metabolização gera a formação de ácidos fracos, que são potentes inibidores da excreção renal de uratos. Não existe uma clara distinção entre destilados e fermentados, importando mais a quantidade absoluta de álcool etílico ingerida e a velocidade de metabolização da substância; exceção à cerveja, que possui guanosina, que pode ser metabolizada na via das purinas gerando ácido úrico.

Fármacos uricosúricos

A medicação mais utilizada no nosso meio é a benzobromarona (Narcaricina®), na dose de 25 a 200 mg/dia (o comprimido tem 100 mg). Ela age inibindo a reabsorção tubular de ácido úrico. É o mais potente uricorredutor disponível. É indicada *a priori* na maioria dos normo e hipoexcretores de ácido úrico. Deve ser evitada na urolitíase, pois o aumento na uricosúria aumenta a probabilidade de deposição de cristais de ácido úrico nos rins e a formação de cálculos. Para minimizar tais efeitos, recomenda-se iniciar o tratamento uricosúrico com doses baixas (25 a 50 mg/dia), aumentando-se gradualmente e acompanhando a excreção urinária de ácido úrico. Nessa circunstância, é fundamental a hidratação adequada para manter uma boa diurese, bem como promover a alcalinização urinária[32]. Uma grande vantagem da benzobromarona é que pode ser utilizada na insuficiência renal, sendo relativamente eficaz até o *clearance* de 20 mL/minuto. Outros uricosúricos, como a probenecida e a sulfinpirazona (este último não disponível no Brasil) não são utilizados em nosso meio. Existem outros fármacos de uso comum na prática clínica com leve ação uricosúrica: os fenofibratos e o losartano, que podem ser associados aos medicamentos tradicionais para a gota, para um efeito sinérgico. Nos casos de gota com elevação discreta do ácido úrico, esses medicamentos podem eventualmente se constituir no único tratamento uricorredu-

tor, desde que o paciente tenha indicação concomitante para o tratamento de dislipidemia ou hipertensão.

Fármacos inibidores da síntese do ácido úrico

O alopurinol é um inibidor por competição da enzima xantina oxidase, impedindo assim a metabolização das purinas em ácido úrico. É utilizada na dose de 100 a 600 mg/dia (em média 300 mg), uma única vez. Está indicado basicamente nos casos de pacientes hiperexcretores ou com urolitíase. A dose deve ser corrigida segundo a função renal[34] (Tabela 1).

Existem interações medicamentosas relacionadas ao alopurinol: potencializa o efeito da azatioprina e aumenta o risco de *rash* maculopapular se utilizado com a ampicilina[35]. Os efeitos colaterais mais comuns são diarreia, febre, leucocitopenia, prurido e *rash* cutâneo observado em até 2% dos casos[32,35]. Verifica-se também a ocorrência de uma síndrome de hipersensibilidade dose-dependente, que se manifesta por febre, eosinofilia, *rash*, vasculite, insuficiências renal e hepática, na qual a mortalidade situa-se em torno de 20%[34]. Esta síndrome ocorre geralmente nos pacientes com insuficiência renal, utilizando diuréticos e alopurinol na dose de 200 a 400 mg/dia[35]. Raramente pode ocorrer síndrome de Stevens-Johnson e hepatite fulminante.

O febuxostate, outro inibidor da xantina oxidase, é uma alternativa recente ao uso do alopurinol, com resultados similares ou superiores, porém não existe ainda em nosso meio. É preconizada na dose de 80 a 120 mg/dia[36,37]. O esquema geral do tratamento da gota encontra-se ilustrado na Figura 11.

O tratamento da hiperuricemia não deve ser iniciado nem ser suspenso durante uma crise articular, pois a oscilação dos níveis de ácido úrico pode desencadear ou agravar uma crise[32,35].

A hiperuricemia assintomática, em geral, não deve ser tratada, a não ser durante quimioterapia de neoplasia ou em indivíduos com ácido úrico muito elevado (maior que 13 mg/dL em homens e 10 mg/dL em mulheres), pelo risco de lesão renal pelo ácido úrico[32].

Atualmente, inúmeras pesquisas apontam a possibilidade de o ácido úrico ser um fator de risco independente para hipertensão e doença cardiovascular, porém, não existe na literatura médica recomendação formal para o tratamento da hiperuricemia não associada à gota no sentido preventivo para tais condições clínicas, de modo que a questão permanece em aberto[38-40].

Tabela 1. Correção da dose de alopurinol segundo a função renal

Clearance de creatinina (mL/min)	Dose (mg)
140	400/dia
100	300/dia
80	250/dia
60	200/dia
40	150/dia
20	100/dia
10	100/2 dias
0	100/3 dias

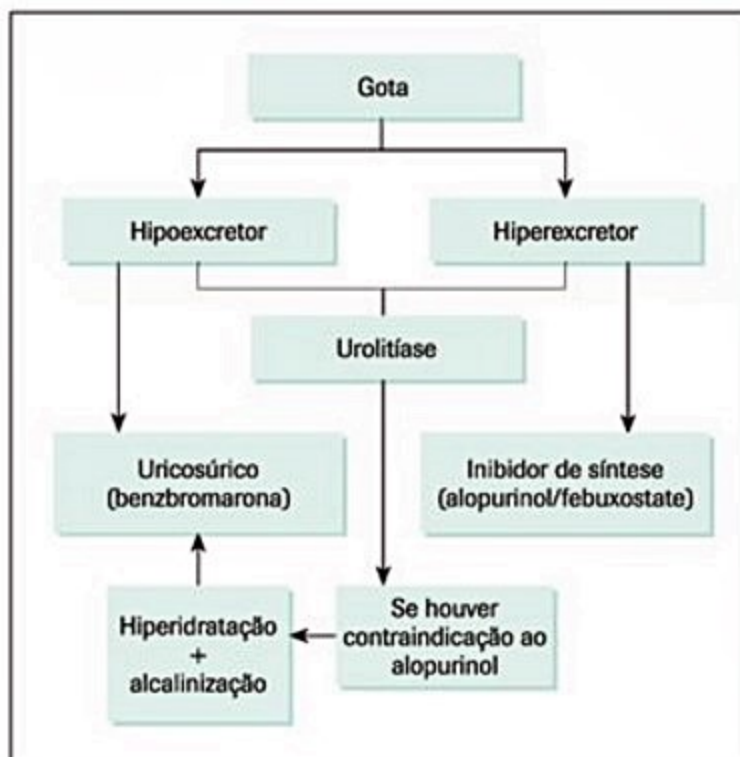



Figura 11. Esquema simplificado do tratamento uricorredutor. Após a caracterização do *clearance* de ácido úrico, estabelecendo hipoexcretores apresentando *clearance* de ácido úrico abaixo de 6 mL/min e hiperexcretores iguais ou superiores a 6 mL/min, adota-se a opção preferencial pelo uricosúrico (benzbromarona) ou inibidor de síntese (alopurinol ou febuxostate). No caso de urolitíase, mesmo sem possibilidade de averiguação da composição do cálculo, utiliza-se um inibidor de síntese. Se houver restrições ou contraindicação ao uso do alopurinol (insuficiência renal, hepatopatia, leucopenia e alergia, por exemplo, utiliza-se a benzbromarona associada à hiperidratação e a alcalinização urinária).

Artropatia por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio diidratado

Entidade clínica caracterizada por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio diidratado (CPFD) na cartilagem articular, nos meniscos, na membrana sinovial, nos tendões, nos ligamentos e no líquido sinovial. Essa presença pode determinar quadros inflamatórios articulares agudos ou crônicos, ou mesmo ser detectada em indivíduos assintomáticos. A formação e a deposição dos cristais ocorrem mais caracteristicamente na superfície da cartilagem articular, sendo observada nas radiografias como uma calcificação linear que confere a denominação condrocalcinose a esses casos.

Foi descrita por Zitnan e Sitaj, em 1963, como condrocalcinose articular, com base nos achados radiográficos. McCarty posteriormente descreveu um grupo de pacientes que tinha surtos de artrite, semelhantes à gota, e designou o quadro de pseudogota, que vem a ser uma das formas clínicas da artropatia por cristais de pirofosfato de cálcio.

Epidemiologia

Atinge principalmente pessoas na 6ª ou 7ª décadas de vida, sendo rara antes dos 50 anos. A condrocalcinose ocorre em 10 a 15% dos indivíduos entre 65 e 75 anos e em 30 a 60% nos acima dos 85 anos[41,42]. Tem uma prevalência média de 8% e predomina no sexo feminino, na proporção de 2-7:1[41-43]. Existem poucos dados epidemiológicos sobre a artropatia por CPFD.

Formas familiares da doença foram descritas e, apesar de incomuns, ocorrem em faixas etárias mais jovens.

Fisiopatologia

A inflamação verificada na artropatia por CPFD decorre da resposta do organismo aos cristais. Está bem demonstrada a presença de cristais fagocitados pelos neutrófilos no líquido sinovial, resultando na liberação de enzimas lisossômicas e fatores quimiotáxicos[44,45]. Existe proliferação dos sinoviócitos após a fagocitose dos cristais, liberação de citocinas, prostaglandinas e metaloproteases que vão promover a lesão tecidual[44]. Um dos fatores que propiciam a formação dos cristais é a concentração elevada de pirofosfato inorgânico no líquido sinovial, produzido pelos condrócitos, estimulados pelo fator de transformação de crescimento beta (TGF-beta), ascorbato, ácido retinoico e hormônios tireoidianos. O cálcio também está elevado na cartilagem de pacientes com artropatia por CPFD. Fatores locais da matriz da cartilagem, como colágeno II danificado, a existência ectópica do colágeno I e depleção de proteoglicanos de maior tamanho, também estão relacionados à deposição dos cristais[44].

Quadro clínico

A doença por CPFD pode apresentar 5 perfis clínicos, descritos a seguir.

Forma pseudogota

Essa forma é a mais característica, embora não seja a mais frequente, ocorrendo em 25% dos pacientes. Caracteriza-se pelo surgimento agudo de artrite, atingindo geralmente uma ou poucas articulações, ocasionando edema, eritema e dor importante. As crises são autolimitadas, regredindo após 3 a 14 dias, porém, em alguns pacientes, ela pode arrastar-se por até 4 meses. Na gota, o início da crise habitualmente é mais rápido, pois atinge seu pico máximo em até 24 horas, e a sua duração é geralmente menor, em torno de 1 semana. As articulações mais acometidas são os joelhos, sendo também observada em punhos, tornozelos, cotovelos, primeiros pododáctilos e, diferentemente da gota, em quadris e ombros. Durante a crise, pode haver febre, leucocitose e elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C-reativa (PCR). Na primeira crise ou em caso de dúvida diagnóstica, o diagnóstico diferencial com gota e artrite infecciosa deve ser realizado pela punção articular e análise do líquido sinovial.

Forma pseudo-osteoartrítica

O envolvimento geralmente é bilateral, com acometimento progressivo de múltiplas articulações. O início é insidioso e a evolução, lenta por meses ou anos, acarretando dor do tipo mecânica, isto é, relacionada ao movimento. À semelhança da osteoartrite, exibe rigidez fugaz no início dos movimentos. Metade dos pacientes pode apresentar ataques agudos permeando os sintomas crônicos. Na avaliação radiográfica, verifica-se geralmente uma agressão articular mais pronunciada que na osteoartrite, com exuberância de osteófitos, maior aumento de densidade óssea subcondral e depósitos cálcicos na superfície da cartilagem denominados condrocalcinose. Compromete predominantemente joelhos, punhos, articulações metacarpofalângicas, ombros, cotovelos, quadris, tornozelos e coluna. O diagnóstico diferencial deve ser feito com a osteoartrite, o que muitas vezes é difícil. Cristais de pirofosfato de cálcio foram encontrados em 30% dos casos diagnosticados previamente apenas como osteoartrite dos joelhos[46]. Na osteoartrite, é incomum o envolvimento dos punhos, das articulações metacarpofalângicas e dos cotovelos.

Forma pseudorreumatoide

É observada em 5% dos casos. Manifesta-se com rigidez matinal, aumento de volume articular e tem distribuição simétrica. Pode evoluir com deformidades que lembram a artrite reumatoide, como as contraturas em flexão dos quirodáctilos. Em 10% dos pacientes, o fator reumatoide é positivo e as provas de atividade inflamatória podem elevar-se. Os sintomas duram de 4 semanas a vários meses. As articulações mais acometidas são punhos, cotovelos, metacarpofalângicas, joelhos e ombros. A diferenciação entre a artropatia por pirofosfato e a artrite reumatoide se faz pela presença de anticorpo antipeptídio citrulinado cíclico (CCP), fator reumatoide em títulos mais altos e erosões ósseas na artrite reumatoide, e calcificações na interlinha articular na artropatia por pirofosfato.

Forma pseudoartropatia neuropática

Tem essa denominacão pelo curso similar ao da artropatia neuropática ou Charcot. Assemelha-se à forma pseudo-osteoartrítica, porém, as alterações articulares são muito mais graves, com perda total da cartilagem, megaosteófitos e corpos livres intra-articulares. Geralmente é mono ou oligoarticular.

Forma assintomática

Detectada pelo achado de condrocalcinose, isto é, calcificações lineares na superfície da cartilagem na radiografia de pacientes assintomáticos do ponto de vista articular. É mais comum nos joelhos. Não se sabe ao certo se evolui para formas sintomáticas.

Diagnóstico

O que caracteriza a artropatia por CPFD é o achado de cristais curtos com extremidades rombas e fracamente birrefringentes à microscopia de luz polarizada no líquido sinovial das articulações afetadas. Em geral, os cristais são pouco numerosos, diferentemente dos cristais de monourato de sódio, presentes de modo profuso no líquido sinovial da gota.

À radiografia, o material cálcico é observado na cartilagem hialina e fibrosa como opacidades coalescentes em linhas ou bandas paralelas à superfície do osso subcondral. Os locais mais frequentemente acometidos são os meniscos do joelho (Figura 12), ligamento triangular do carpo (Figura 13), fibrocartilagem da sínfise púbica, *labrum* acetabular e ânulo fibroso dos discos intervertebrais, embora qualquer articulação possa ser afetada. Em uma investigação diagnóstica, a ausência de calcificações nas radiografias dos joelhos, bacia e punhos torna o diagnóstico improvável. A calcificação da cápsula e da sinóvia ocorre menos frequentemente que a condrocalcinose e é mais encontrada nos joelhos e nas articulações metacarpofalângicas. Calcificação de ligamentos também é menos frequente que o envolvimento da cartilagem, ocorrendo no tendão do calcâneo e do tríceps, de maneira também linear. Em alguns casos, observam-se calcificações das bursas olecraneana, retrocalcânea e subacromial.

Além dos depósitos, a artropatia por CPFD acarreta um quadro radiográfico similar à osteoartrite, com redução do espaço articular pelo afilamento da cartilagem, aumento de densidade óssea subcondral, formação de osteófitos e cistos e erosões ósseas nos casos mais avançados. Geralmente, o fenômeno de remodelação óssea é bem mais acentuado que na osteoartrite, com formação de grandes osteófitos. Na articulação femoropatelar, esse fenômeno é particularmente evidente, havendo importante redução do espaço articular e, por causa das dimensões dos osteófitos, a patela parece envolver os côndilos femorais. A exuberância hipertrófica óssea deve levar à suspeita de artropatia por CPFD, mesmo na ausência de condrocalcinose. Pode haver também o envolvimento de articulações relativamente poupadas na osteoartrite, como punhos, glenoumerais, metacarpofalângicas, tornozelos e cotovelos.

A artropatia por depósito de CPFD pode estar associada a uma série de condições que devem ser investigadas (Quadro 4). Assim, a avaliação dos pacientes deve incluir dosagem sérica de cálcio, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, hormônio estimulador da tireoide (TSH) e ceruloplasmina[47].

Tratamento

Não existe tratamento para evitar a formação de cristais de pirofosfato ou para removê-los das articulações já afetadas. O tratamento profilático das crises dolorosas

■ **Figura 13.** Radiografia do punho com tênue calcificação junto à apófise estiloide da ulna, na topografia do ligamento triangular do carpo.

■ **Figura 12.** Radiografia do joelho apresentando uma calcificação linear na interlinha articular envolvendo os meniscos.

■ **Quadro 4.** Condições associadas à doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio diidratado[38]

Fortemente
Trauma
Osteoartrite
Gota
Idade
Cirurgia articular prévia
Hiperparatireoidismo
Hemocromatose
Hipomagnesemia
Fracamente
Hipotireoidismo
Potencialmente
Acromegalia
Ocronose
Doença de Wilson
Deficiência de hialuronidase
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X

pode ser feito com colchicina na dose de 0,5 a 1 mg/dia. Essa medida reduz a frequência e a duração dos episódios, porém, os resultados são inconstantes, variando de paciente para paciente. As manifestações dolorosas podem ser tratadas com AINH e corticosteroide sistêmico. Nos derrames articulares, a punção e a infiltração de corticosteroide podem ser uma opção quando existe contraindicação ou falta de resposta aos anti-inflamatórios e ao corticosteroide. Convém orientar os pacientes para evitarem traumatismos articulares que podem ser precipitantes de crises.

Nas formas pseudo-osteoartríticas, preconizam-se as mesmas medidas que para a osteoartrite, como proteção articular e utilização de calçados anti-impacto, órteses, exercícios apropriados e, eventualmente, substâncias de ação lenta utilizadas para a osteoartrite (ver capítulo "Osteoartrite"). Já na forma pseudorreumatoide, pode-se utilizar tratamento similar, como a hidroxicloroquina, o metotrexato e a leflunomida.

Artropatia por hidroxiapatita

A apatita, ou hidroxiapatita, faz parte do grupo de cristais de fosfato básico de cálcio, que podem depositar-se não somente nas articulações, como também na pele, nos vasos sanguíneos e nas mamas, entre outros. Na articulação, pode ser encontrada em virtualmente todos os tecidos, como cápsula, tendões, ligamentos, bursas, sinóvia, cartilagem e disco intervertebral. Tendinites e bursites cálcicas são as principais manifestações clínicas.

Fisiopatologia

Um dos principais mecanismos de deposição dos cristais são as alterações distróficas preexistentes, isto é, alterações teciduais decorrentes de outras lesões como isquemia, trauma e necrose[44]. O tendão lesado sofre uma transformação fibrocartilaginosa seguida pela deposição de cristais de hidroxiapatita pelos condrócitos locais. Um dos fatores reguladores da formação de cristais de hidroxiapatita é a concentração do pirofosfato inorgânico local, que tem ação inibitória sobre a formação desses cristais. A inflamação decorre da ruptura dos depósitos de cristais, expondo-os a áreas mais vascularizadas onde seriam fagocitados, desencadeando o processo[48].

Quadro clínico

Os cristais podem estar presentes sem provocar manifestações. Quando sintomáticos, caracterizam-se por dois tipos de envolvimento: estruturas periarticulares determinando as periartrites e o envolvimento intra-articular.

No caso das periartrites, o ombro é o local mais acometido. Geralmente, o surgimento é antecedido por trauma ou uso excessivo e, muitas vezes, já existe um quadro doloroso. Na crise do ombro, que ocorre por rotura dos depósitos, existe importante limitação funcional na fase aguda. A dor é mais importante na região anterior (correspondente à bursa subacromial), com edema em alguns casos, e região subacromial lateral, que corresponde à topografia da inserção do tendão supraespinal. Na evolução, pode haver ruptura dos tendões do manguito rotador e ombro congelado. A radiografia revela depósitos cálcicos no espaço subacromial. Outras articulações podem ser acometidas: quadris, joelhos, punhos e tornozelos. As articulações das mãos e dos pés são pouco afetadas, mas podem exibir quadros erosivos.

O padrão articular de envolvimento pode manifestar sinovite aguda semelhante a da gota e artropatia crônica, geralmente mono ou oligoarticular. O mais frequente, entretanto, é a ocorrência de osteoartrite associada à presença dos cristais de fosfatos básicos de cálcio. A prevalência desses cristais no líquido sinovial de pacientes com osteoartrite situa-se entre 30 e 60%[49]. A identificação dos cristais não pode ser realizada por meio de microscopia de luz em virtude do tamanho muito reduzido (20 a 100 nm), aquém do limite de resolução desses instrumentos ópticos. Por outro lado, os cristais de fosfato básico de cálcio tendem a se agregar em grandes massas que chegam a atingir 5 mm de diâmetro. Essas massas podem ser identificadas quando coradas pelo vermelho de alizarin, embora não seja um método específico para sua identificação. A identificação específica pode ser feita por difração de raio X ou microscopia eletrônica, que, no entanto, não são utilizadas na rotina diagnóstica.

Discute-se se a presença dos cristais tem participação efetiva na fisiopatogênese da lesão cartilaginosa da osteoartrite ou se surge apenas como consequência do processo osteoartrítico.

Um tipo distinto de envolvimento do ombro é a síndrome de Milwaukee, uma artropatia bastante destrutiva observada principalmente em mulheres idosas[50]. Geralmente existe um derrame importante, de coloração acastanhada e com baixa contagem de leucócitos, predominantemente mononucleares. Ocorre ruptura extensa do manguito rotador, grande limitação funcional e crepitação óssea grosseira. A radiografia revela subluxação com migração superior e irregularidade da cabeça do úmero, associada a calcificações disseminadas no manguito.

Tratamento

Crises agudas são tratadas com imobilização, AINH e colchicina, com melhora em 5 dias a 3 semanas. Se não tratadas, podem se estender por várias semanas. O derrame articular pode ser aspirado, associando-se ou não à lavagem articular. A infiltração com corticosteroide é controversa, pois, ao mesmo tempo que produz alívio, pode ser responsável por mais calcificação e futuras crises. Não existe tratamento que permita a dissolução das calcificações. A cirurgia pode ser efetivada para diminuir a dor e restaurar a função, o que muitas vezes não é possível por causa da extensão das lesões.

Depósitos assintomáticos não devem ser tratados.

Considerações finais

Gota

A gota é causada pela formação de cristais de ácido úrico decorrente da hiperuricemia. A maioria dos casos decorre de uma hipoexcreção renal do ácido úrico.

O quadro clínico articular é muito típico: crises de monoartrite que duram de 3 a 10 dias. A primeira articulação metatarsofalângica é a mais afetada. As manifestações extra-articulares incluem tofos e cálculos renais.

O diagnóstico é feito pelo quadro clínico e pela demonstração dos cristais de ácido úrico no líquido sinovial e nos tofos.

O tratamento dos ataques é feito habitualmente com AINH e corticosteroide. A colchicina é utilizada em uma minoria de casos. O tratamento preventivo baseia-se no uso de uricorredutores, principalmente os uricosúricos, em virtude da maior potência e menos efeitos colaterais. Os inibidores da síntese do ácido úrico estão indicados nos casos de hiperprodutores e urolitíase. A dieta é considerada uma medida coadjuvante, mas o álcool deve ser abolido. O tratamento profilático adequado controla eficazmente a gota.

Artropatia por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio diidratado

A CPFD pode determinar uma artropatia ou permanecer assintomática. A deposição ocorre em cartilagem articular, meniscos, membrana sinovial, tendões, ligamentos e líquido sinovial. Condrocalcinose é a denominação da calcificação linear, paralela à interlinha articular observada nas radiografias. Nem sempre está presente. Atinge principalmente pessoas na 6ª ou 7ª décadas de vida, sendo rara antes dos 50 anos, e predomina no sexo feminino.

Manifesta-se principalmente nas formas pseudogota (a mais típica), pseudo-osteoartrítica e pseudorreumatoide. As articulações mais atingidas são joelhos, punhos, tornozelos, cotovelos, primeiros pododáctilos, quadris e ombros (e coluna na forma pseudo-osteoartrítica).

Na suspeita clínica, a condrocalcinose deve ser pesquisada na radiografia dos joelhos, ligamento triangular do carpo e sínfise púbica. O diagnóstico é confirmado pelo achado dos cristais de pirofosfato no líquido sinovial. Pode estar associada a várias condições clínicas, como osteoartrite, gota, trauma, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo e hemocromatose.

Não existe tratamento específico. Utiliza-se colchicina, AINH e corticosteroide.

Artropatia por hidroxiapatita

A apatita, ou hidroxiapatita, faz parte do grupo de cristais de fosfato básico de cálcio. Na articulação, pode ser encontrada em virtualmente todos os tecidos, como cápsula, tendões, ligamentos, bursas, sinóvia, cartilagem e disco intervertebral.

As manifestações clínicas mais características são as tendinites e as bursites cálcicas. Há também a ocorrência intra-articular. O ombro é a articulação mais acometida, podendo ser observados depósitos cálcicos, principalmente na região subacromial. Um tipo distinto de envolvimento do ombro é a síndrome de Milwaukee, uma artropatia bastante destrutiva observada principalmente em mulheres idosas. Por causa de seu tamanho, os cristais não podem ser identificados pela microscopia ótica, porém, eles podem formar grumos que sugerem sua presença.

Não existe tratamento específico que permita a dissolução dos depósitos cálcicos. Nas crises, utiliza-se colchicina, AINH e corticosteroide.

Referências bibliográficas

1. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. Am J Kidney Dis. 2002;40:37-42.
2. Wortmann RL, Kelley WN. Gout and hyperuricemia. In: Harris Jr. ED, Budd RC, Firestein GS et al. Kelley's textbook of rheumatology. 7.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004. p.1402-29.
3. Saag KG, Choi H. Epidemiology: risk factors, and lifestyle modifications for gout. Rheum Dis Clin North Am. 2006;32(2):255-73.
4. Luk AJ, Simkin PA. Epidemiology of hyperuricemia and gout. Am J Manag Care. 2005;11:S435-42.
5. Wallace K, Riedel A, Joseph-Ridge N, Wortman R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol. 2004;31:1592-7.
6. Klemp P, Stansfield S, Castle B, Robertson M. Gout is on the increase in New Zeland. Ann Rheum Dis. 1997;56:22-6.
7. Prior I, Rose B. Uric acid, gout and public health in the South Pacific. NZ Med J. 1996;65:295-300.
8. Johnson RJ, Rideout BA. Uric acid and diet: insights into the epidemic of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2004;350(11):1071-2.
9. Terkeltaub, RA, Ginsberg, MH. The inflammatory reaction to crystals. Rheum Dis Clin North Am. 1988;14:353-64.
10. Nagase M, Baker DG, Schumacher HR. Immunoglobulin G coating on crystals and ceramics enhances polymorphonuclear cell superoxide production: correlation with immunoglobulin G adsorbed. J Rheumatol. 1989;16:971-6.
11. Pascuale E. Persistence of monosodium urate crystals and low grade inflammation in synovial fluid of patients with untreated gout. Arthritis Rheum. 1991;34:141-5.
12. Chol KC, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. Ann Intern Med. 2005;143:499-516.
13. Yasir Q, James WL. Hyperuricemia. E Medicine 2005. Disponível em: www.emedicine.com.
14. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. The treatment of asymptomatic hyperuricemia: results from the population-based general practice research database (GPRD). Arthritis Rheum. 2003;48(suppl 9):S612.
15. Rodrigues SL, Baldo MP, Capingana DP, Magalhães P, Dantas EM, Molina MCB et al. Distribuição por gênero de ácido úrico sérico e fatores de risco cardiovascular: estudo populacional. Arq Bras Cardiol. 2012;98(1):13-21.
16. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med. 1987;82:421-6.
17. Sanders S, Wortmann RL. Gout. In: Inboden J, Hellmann DB, Stone JH. Current rheumatology diagnosis & treatment. New York: McGrall & Hill. p.314-321.
18. Beeker MA. Clinical manifestation and diagnosis of gout. UpToDate v14.2: June 2006. Disponível em: www.uptodate.com.
19. Keith TR, Carlos AA. Gout. JAMA. 2004;3(2):185-9.
20. Cassetta M, Gorevic PD. Crystal arthritis. Gout and pseudogout in the geriatric patient. Geriatrics. 2004;59(9):25-30.
21. Hench PS. The diagnosis of gout and gouty arthritis. J Lab Clin Med. 1936;220:48-55.
22. Pittman JR, Bross MH. Diagnosis and management of gout. Am Fam Physician. 1999;59(7):1799-806.
23. Girish G, Melville DM, Kaaley GS, Brandon CJ, Goyal JR, Jacobson JA et al. Imaging appearances in gout. Arthritis. 2013. 2013.Publish on line.
24. McQueen FM, Doyle A, Dalbeth N. Imaging in gout – What can we learn from MRI, CT, DECT and US? Arthritis Res Ther. 2011;13(6):246. Published online.

25. Dalbeth N, Fransen J, Jansen TL, Neogi T, Schumacher RH, Taylor WJ. New classification criteria for gout: a framework for progress. Rheumatology (Oxford). 2013;52(10):1748-53.
26. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü T-F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum. 1977;20:895-900.
27. Khanna D, FitzGerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh M, Neogi T et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: systematic non-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(10):1431-46.
28. Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd ASR, Moi J, Seth R et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis. 2014;73(2):328-35.
29. Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR Jr. How well have diagnostic tests and therapies for gout been evaluated? Curr Opin Rheumatol. 1999;11:411-45.
30. Schumacher HR, Boice HA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J et al. Randomized double blind trial of etoricoxibe and indomethacin in treatment of acute gout arthritis. BMJ. 2002;324:1488-92.
31. Evans TI, Wheeler MT, Small RE, Breitbach SA, Sanders KM, Roberts WN. A comprehensive investigation of inpatient colchicines use shows more education is needed. J Rheumatol. 1996;23:143-8.
32. Cannella AC, Mikuls TR. Understanding treatments for gout. Am J Manage Care. 2005 11:S451-8.
33. Choi KH, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. N Engl J Med. 2004;350: 1093-103.
34. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity: description and guide-line for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med. 1984;76: 47-56.
35. Terkeltaub RA. Gout. N Engl J Med. 2003;349:1647-55.
36. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005;353:2450-61.
37. Bruce SP. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. Ann Pharmacother. 2006;12:2187-94.
38. Chizynski K, Rozycka M. Is hyperuricemia a cardiovascular risk factor? Wiad Lek. 2006;59(5-6):364-7.
39. Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 1996;20(11):975-80.
40. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. Hypertension. 2006;47(2):195-202.
41. McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease – 1975. Arthritis Rheum. 1976;19 (suppl):275-86.
42. Doherty M, Dieppe PA. Clinical aspects of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. Rheum Dis Clin North Am. 1988;14:395-414.
43. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel W, Meenan RF. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association whit knee osteoarthritis: the Framinghan Study. J Rheumatol. 1989;16:1241-5.
44. McCarthy G. Calcium pyrophosphate dihydrate, hydroxyapatite, and miscellaneous crystals. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. Primer on the rheumatic diseases. 13.ed. New York: Springer, 2008. p.263-70.
45. Liu-Bryan R, Lioté F. Monosodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals, inflammation, and cellular signaling. Joint Bone Spine. 2005;72(4):295-302.
46. Delfus BA, Kurian JB, Butler JJ, Daft LJ, Carrera GF, Ryan LM et al. The high prevalence of pathologic crystals in pre-operative knees. J Rheumatol. 2002;29:570-4.
47. Alderman JS, Wortmann RL. Pseudogout: calcium pyrophosphate dihidrate crystal deposition disease. In: Imoden J, Hellmann D, Stone J. Current diagnosis & treatment. Rheumatology. 2.ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2007. p.353-7.
48. Dayer J-M, Evequoz V, Zavadil-Grob C, Grynpas MD, Cheng P-T, Schnyder J et al. Effect of synthetic calcium pyrophosphate and hidroxiapatite crystals on the interaction of human blood mononuclear cells with chondrocytes, synovial cells and fibroblasts. Arthritis Rheum. 1987;30:1372-81.
49. Gibilisco PA, Schumacher HR, Hollander JL, Soper KA. Synovial fluid crystals in osteoarthritis. Arthritis Rheum. 1985;28:511-5.
50. McCarthy DJ, Halverson PB, Carrera GF, Brewer BJ, Kozin FK. Milwaukee shoulder: association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active colagenase, and neutral protease with rotator cuff defects, I: clinical aspects. Arthritis Rheum. 1981;24:464-73.
51. Saunders S, Wortmann RL. Gout. In: Imbodem J, Hellmann D, Stone J. Current diagnosis & treatment. Rheumatology. 2.ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2007. p.345-52.

26 Artrites Infecciosas

Leandro Lara do Prado
Virgínia Lucia Nazario Bonoldi

SUMÁRIO

Definição

A artrite infecciosa consiste na infecção da membrana sinovial e dos componentes do espaço articular por diferentes patógenos e na interação destes com o hospedeiro, causando diferentes graus de atividade inflamatória e destrutiva, que pode ser aguda, subaguda ou crônica. A intensidade da agressão e a extensão do acometimento dependem muito do tipo de microrganismo invasor.

Epidemiologia

Microrganismos como bactérias, vírus ou fungos podem causar artrite infecciosa. Condições como idade, sexo, imunossupressão por doença ou agentes, uso de prótese ou existência de enfermidades debilitantes podem determinar o tipo de patógeno infectante, e a gravidade da lesão articular depende da interação microrganismo-hospedeiro. Existe ligeiro predomínio no sexo masculino (1,5:1), entretanto, a artrite gonocócica é mais frequente em mulheres durante o período menstrual, a gestação ou no pós-parto.

Alguns fatores de risco são descritos como facilitadores do desenvolvimento da artrite infecciosa, como idade acima de 80 anos, presença de lesões cutâneas, diabetes, doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, alcoolismo, existência de lesão articular prévia, prótese articular, cirrose hepática, insuficiência renal crônica, pacientes em hemodiálise, hemofílicos, dependentes químicos, doentes com imunodeficiência congênita ou adquirida e doentes em uso de imunossupressores.

Artrites infecciosas agudas

Fisiopatologia

Do ponto de vista didático, as artrites infecciosas são divididas em agudas (não gonocócicas e gonocócicas) e crônicas (micobactérias e fungos). Dentre as bactérias não gonocócicas, a maioria é Gram-positiva, sendo que o *Staphylococcus aureus* é isolado em 60% das artrites infecciosas em adultos. Outro agente comumente encontrado é o estreptococo beta-hemolítico, mais observado em pacientes debilitados, sendo de difícil controle.

O acesso da bactéria para a articulação ocorre principalmente por via hematogênica, a partir de um foco infeccioso a distância, como na pneumonia, na infecção urinária e na endocardite. Outras vias são por contiguidade, quando há focos infecciosos em tecidos adjacentes como em lesões cutâneas e osteomielite. Outra causa é a inoculação direta dos patógenos como em infiltrações, traumas perfurantes, procedimentos cirúrgicos articulares etc. Há casos de contaminações que ocorreram na época da colocação da prótese e nos quais a manifestação do quadro infeccioso levou mais de 1 ano para ocorrer.

Ao chegar à articulação, a bactéria determina gravidade variável, conforme a interação com o hospedeiro, como virulência do patógeno, resistência imunológica do enfermo, capacidade do agente etiológico secretar toxinas ou de aderir às estruturas da matriz extracelular, como as fibras de colágenos. A invasão articular do microrganismo por via sanguínea, linfática ou por inoculação direta evolui com proliferação bacteriana na sinóvia e no

líquido sinovial, com desencadeamento da atividade fagocítica pelas células sinoviais e pelos leucócitos que afluem para o espaço articular, vindos dos vasos sanguíneos. Em poucas horas, ocorre proliferação de células sinoviais e intenso afluxo de leucócitos no espaço articular, com modificação das propriedades bioquímicas do fluido sinovial, como diminuição da viscosidade em decorrência do intenso processo inflamatório, com liberação de enzimas altamente lesivas para a cartilagem articular. Esta degeneração articular pode ser demonstrada pela perda precoce de componentes da matriz extracelular, como dos proteoglicanos e morte condrocitária nas primeiras 48 horas do início da infecção[1].

A progressão do processo inflamatório articular leva à proliferação sinovial semelhante ao observado na artrite reumatoide, formando *pannus*, perda da estrutura cartilaginosa pela degradação de colágenos e lesões ósseas em função da liberação de citocinas, como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral, além da liberação de enzimas proteolíticas pelos polimorfonucleares e sinoviócitos. Este complexo fisiopatológico leva ao aumento da pressão intra-articular, em decorrência do aumento de volume do líquido sinovial purulento, piorando as condições de perfusão vascular e linfática dos sinoviócitos, além de diminuir a nutrição passiva do tecido cartilaginoso.

Quadro clínico

Artrite aguda não gonocócica

Os pacientes com artrite séptica aguda não gonocócica evoluem com febre, calafrios e queda do estado geral. Doentes imunossuprimidos, diabéticos ou debilitados podem não cursar com manifestações sistêmicas. Quando houver suspeita de artrite séptica, é essencial instituir tratamento precoce. Deve-se realizar a artrocentese e, havendo celularidade superior a 100.000 células/mL no líquido sinovial, é necessário prescrever antibioticoterapia antes mesmo da identificação do microrganismo. A bacterioscopia com realização do Gram pode orientar o tratamento. Algumas condições clínicas geram confusão com a artrite séptica, como artrite reumatoide, gota, pseudogota, artropatia por hidroxiapatita, artrite reativa, artrite psoriásica, anemia falciforme, sinovite transitória do quadril, carcinoma metastático, hemartrose e artropatia neuropática.

O acometimento da artrite infecciosa não gonocócica costuma ser monoarticular em 80 a 90% dos casos, sendo o joelho a articulação mais acometida em cerca de 50% dos enfermos, seguindo-se do envolvimento de quadril e ombro[2]. A artrite é bem dolorosa e acompanhada dos demais sinais flogísticos, como calor local, derrame articular e limitação de movimentos, tanto às manobras passivas com ativas (Figura 1).

Em neonatos, a artrite infecciosa é rara, costuma ser de natureza hospitalar, geralmente associada a alguma condição mórbida, e predomina intensa manifestação sistêmica, como febre e toxemia. Quando a infecção é hospitalar, os agentes etiológicos mais comuns são o *S. aureus* e as bactérias Gram-negativas, e quando contraída em ambiente domiciliar, o estreptococo é o mais frequente.

Figura 1. Artrite infecciosa de ombro.

Em crianças, a exemplo do que ocorre em adultos, o joelho é a articulação mais acometida, seguida pela do quadril. Geralmente é monoarticular em mais de 90% dos casos, e a criança apresenta-se febril e assume posição antiálgica. Na busca de foco primário, deve-se pesquisar infecção no ouvido médio ou no aparelho respiratório. Em crianças entre 6 meses e 5 anos, o agente etiológico mais frequente é o *Haemophilus influenzae*. Entretanto, a partir de 1987, com a introdução da vacinação, houve diminuição progressiva de artrite por esta bactéria, com aparecimento de outros patógenos, como *Kingella kingae*. Nessa faixa etária, pode haver concomitância de osteomielite no osso adjacente ao foco infeccioso[3].

Algumas particularidades importantes devem ser observadas em idosos com artrite infecciosa, como alta mortalidade e morbidade, e pouca expressividade das manifestações clínicas, como ausência de febre e de leucocitose no sangue periférico. Nesta faixa etária, predominam infecções por bactérias Gram-negativas em virtude da existência de comorbidades. O idoso também têm maior predisposição às infecções pela ocorrência de sequelas articulares prévias. Dentre os fatores predisponentes da artrite séptica, citam-se doenças como diabetes e enfermidades reumáticas prévias, como artrite reumatoide, artrose e gota. O ombro como sítio comum de traumas passados é frequentemente acometido em idosos, podendo ser confundido com enfermidades intrínsecas dessa articulação.

Pacientes viciados em drogas ou imunossuprimidos, como os portadores do vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), podem apresentar infecções por patógenos oportunistas como micobactérias e fungos; entretanto, o *S. aureus* ainda é o mais isolado nessas populações de risco.

Artrite gonocócica

A artrite gonocócica causada pela *Neisseria gonorrheae* ocorre mais em jovens sadios com vida sexual ativa, havendo maior suscetibilidade em mulheres, em razão das dificuldades diagnósticas. A disseminação inicia-se a partir do aparelho genitourinário (às vezes oral ou anal), por via hematogênica, e os sintomas iniciais são febre, calafrios e surgimento de lesões cutâneas múltiplas que podem ser pápulas eritematosas, vesículas hemorrágicas, lesões necróticas ou eritema multiforme[2]. Neste estágio, a hemocultura é positiva em cerca de 13% dos casos. O isolamento do agente etiológico no aparelho geniturinário acontece em 50 a 80% dos pacientes. O gonococo é de difícil isolamento das articulações (44%), das lesões cutâneas e do sangue, indicando haver participação de mecanismos imunológicos na manutenção do processo inflamatório articular, especialmente dirigidos contra lipopolissacárides da bactéria. O ensaio da reação da polimerase em cadeia (PCR) tem se mostrado útil no diagnóstico de infecção gonocócica quando falham as técnicas de cultivo.

O acometimento articular, ao contrário das artrites não gonocócicas, tem início poliarticular, migratório ou aditivo, com frequentes tenossinovites de pequenas articulações de mãos, punhos, tornozelos e cotovelos. Durante a evolução clínica, a artrite tende a ser mono ou oligoarticular, por vezes com tendência a cronificação.

Diagnóstico laboratorial e de imagem

O hemograma nas artrites infecciosas exibe leucocitose com ou sem desvio à esquerda, e a hemocultura mostra-se positiva em metade dos pacientes com artrite não gonocócica. Diante da suspeita de artrite séptica, é imperativo realizar punção articular para a coleta do fluido sinovial e pesquisa da viscosidade, celularidade, quantificação proteica, dosagem de glicose e cultura com antibiograma. O aspecto do líquido torna-se progressivamente turvo, com diminuição da viscosidade pela diminuição da concentração do ácido hialurônico. A dosagem proteica encontra-se elevada, maior que 3 g/dL, e a taxa de glicose varia entre 30 e 40 mg/dL. O número total de células em geral é superior a 40.000/mL, com predomínio de polimorfonucleares.

Esfregaços corados pelo Gram fornecem importantes pistas quanto ao agente etiológico e auxiliam na escolha de antibióticos, mesmo antes que as culturas estejam prontas. O ensaio da PCR pode ser útil nos casos em que o microrganismo tem crescimento lento ou de difícil isolamento.

Muito importante é a pesquisa de focos infecciosos primários, como ocorrência de lesões de pele próximo à articulação infectada, história de ferimentos perfurantes e realização de culturas de urina, orofaringe, secreção uretral, vaginal etc.

A ultrassonografia é útil para detectar coleções líquidas em tendões, bursas e articulações, mas, em geral os exames de imagem têm indicação restrita nos casos de artrite infecciosa. Alterações radiológicas da articulação são geralmente tardias e surgem a partir da 2ª semana, como osteopenia justa-articular, pinçamento articular e erosões ósseas. O tratamento deve ser instituído precocemente, antes do surgimento das alterações radiológicas, pois as lesões são irreversíveis. Articulações profundas ou de difícil semiologia, como as da coluna, sacroilíacas, sínfise púbica e esternoclavicular, podem ser abordadas por meio da cintilografia óssea ou da ressonância magnética (RM).

Tratamento

O tratamento das pioartrites deve ser precoce, pois o retardo na administração de antibióticos pode levar à destruição articular. Tão logo haja suspeita clínica de artrite infecciosa, deve-se puncionar a articulação e enviar o líquido sinovial para análise citológica, bioquímica, bacterioscopia e cultura. A seguir, instituem-se antibióticos, com dados do Gram, presença de foco a distância e condições clínicas do paciente. O esquema antibiótico pode ser modificado com o resultado da cultura e antibiograma.

A drenagem do líquido sinovial purulento por meio de punção com agulha é útil, pois diminui a pressão intra-articular, melhorando a dor e prevenindo a ação deletéria das substâncias inflamatórias que se acumulam no líquido sinovial. Lavagem contínua da articulação com soro fisiológico é útil naquelas de fácil acesso, como o joelho. Articulações profundas como a coxofemoral, a sacroilíaca e a esternoclavicular devem ser acessadas cirurgicamente para drenagem do material purulento, em especial se houver suspeita de abscessos localizados ou osteomielite.

O tempo de tratamento varia de 2 a 6 semanas e depende do agente etiológico e do tempo de demora para instituir a antibioticoterapia. Início tardio dos medicamentos leva à destruição articular com graves sequelas. Alguns pacientes evoluem com sinovite crônica, mesmo após a erradicação da bactéria, provavelmente decorrente da persistência de antígenos bacterianos ou de restos cartilaginosos.

Artrite infecciosa crônica

A artrite infecciosa crônica geralmente é uma infecção de evolução prolongada, que se caracteriza pela presença de processo granulomatoso sinovial. As principais causas são tuberculose, hanseníase ou outras micobacterioses, mas outros agentes fúngicos, como blastomicose, esporotricose, coccidioidomicose, candidíase e histoplasmose, são também responsabilizados. O processo inflamatório ocorre lentamente, e os microrganismos atingem a articulação por via hematogênica, linfática ou por contiguidade. O diagnóstico definitivo é realizado pela identificação da bactéria no tecido ou fluido sinovial, por meio de métodos microbiológicos ou PCR.

Artrite tuberculosa

O acometimento articular ocorre em 3 a 5% dos casos de tuberculose, com início insidioso, com pouca exu-

berância de sinais flogísticos como calor e derrame articular. Mais de 30% dos pacientes têm foco infeccioso em outro sítio. Febre e sinais consumptivos, como emagrecimento, podem estar presentes, mas não é obrigatória presença de foco ativo a distância, como a pulmonar, tampouco haver história prévia de tuberculose[4]. O acometimento pode ser de articulações periféricas ou central, quando atinge o disco e o corpo vertebral.

As articulações mais acometidas são as que suportam peso, como a coxofemoral e o joelho. O início é insidioso e monoarticular. Em crianças, as mãos e os pés podem ser envolvidos, causando a dactilite tuberculosa. Os exames laboratoriais são inespecíficos, como o aumento da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa. O líquido sinovial exibe padrão inflamatório, mas a celularidade não é muito exuberante, e ocorre diminuição na taxa de glicose. A bacterioscopia é positiva em cerca de 20 a 40%, e a cultura em cerca de 80%. A realização da biópsia sinovial ou artroscopia para a coleta de material é importante nos casos suspeitos, pois é possível o estudo anatomopatológico e o cultivo da sinóvia para identificação de *M. tuberculosis*.

À radiografia simples da articulação, observa-se lenta evolução do processo inflamatório, caracterizado por osteopenia periarticular, erosão marginal e discreta e gradual diminuição do espaço articular. Este conjunto de alterações é conhecido como tríade de Phemister.

O acometimento da coluna, em especial da região torácica, é conhecido como mal de Pott, e é a forma mais comum de envolvimento osteoarticular na tuberculose. A infecção inicia-se na porção anterior da vértebra, com posterior envolvimento do disco intervertebral e colapso da porção anterior do corpo. O doente refere dor localizada em coluna e, ao exame físico, nota-se cifose localizada deste segmento da coluna em decorrência da destruição em cunha da porção anterior do corpo e do disco intervertebral. De 12 a 50% dos doentes relatam manifestações neurológicas consequentes à compressão nervosa. O diagnóstico de certeza é realizado pela punção vertebral guiada pela tomografia computadorizada (TC) ou biópsia a céu aberto. Exame de RM pode exibir formação de abscesso de localização paravertebral ou do músculo psoas, acarretando compressão neurológica.

O tratamento da artrite tuberculosa consiste no uso do esquema RIPE por 6 meses, com a combinação de rifampicina 600 mg/dia, isoniazida 300 mg/dia, pirazinamida 1,6 g/dia e etambutol 1,1 g/dia nos primeiros 4 meses, seguido da combinação de rifampicina 600 mg/dia e isoniazida 400 mg/dia por mais 2 meses.

Artrite por outras micobactérias

A frequência de infecções articulares pelas micobactérias atípicas tem aumentado, em especial nos pacientes imunossuprimidos. Qualquer articulação, tendão ou bursa pode estar acometido, mas a incidência é maior em mãos, seguida de punhos e joelhos. Envolvimento poliarticular ocorre em menos de 25% dos pacientes. Sintomas constitutivos como febre, calafrios e perda de peso são pouco frequentes. A biópsia sinovial é útil se o exame histopatológico revelar presença de granuloma não caseoso, porém as micobactérias atípicas são de difícil cultivo.

Micobacterium kansasii causa monoartrite em articulações previamente lesadas, com disseminação a partir de foco pulmonar. Infecção articular por *M. marinum* pode estar presente em indivíduos que mantêm contato com peixes tropicais de aquário. Na suspeita de infecção por esses patógenos, deve-se proceder à biópsia articular, pois a cultura de tecido sinovial fornece maior positividade que a cultura do fluido sinovial.

Artrite por micobactéria atípica geralmente responde apenas à combinação de quimioterápicos, pois é resistente aos agentes tuberculostáticos. Muitas vezes, é necessário auxílio de procedimentos cirúrgicos para limpeza de tecidos em articulações e tendões.

Artrite na hanseníase

A osteoartropatia na hanseníase[5] pode ser inespecífica ou específica. A forma inespecífica decorre de complicações neurológicas da enfermidade, como a observada na artropatia neuropática de Charcot. As complicações específicas surgem nas formas bacilíferas por infiltração das estruturas osteoarticulares ou reações imunológicas desencadeadas por antígenos bacterianos.

Na hanseníase virchoviana, pode-se encontrar sinovite de articulações periféricas de mãos e joelhos, e a biópsia pode mostrar sinovite inflamatória com ou sem presença de micobactérias. Esses pacientes podem desenvolver autoanticorpos como fator antinúcleo, fator reumatoide, antitireoglobulina, antimúsculo liso e anticolágenos.

Manifestações articulares agudas semelhantes à artrite reumatoide são observadas na forma reacional tipo 1 dos pacientes dimorfos ou na reação reversa, havendo comprometimento de articulações interfalângicas proximais, metacarpofalângicas, punhos, cotovelos, joelhos e metatarsofalângicas, quase sempre acompanhadas de prolongada rigidez matinal. O líquido sinovial tem padrão inflamatório, com predomínio de neutrófilos, e não costuma ultrapassar 20.000 células/mL.

A reação do tipo 2 ou eritema nodoso da hanseníase ocorre preferencialmente na forma virchoviana. Pacientes desenvolvem lesões cutâneas tipo nódulos ou placas eritematosas dolorosas em todo o corpo, desenvolvem febres e artralgias, sendo que a metade dos casos evolui com artrite. Descrevem-se também complicações como adenomegalia, iridociclite, orquite, neurites agudas e hepatomegalia.

Artrite por fungos

A artrite por fungos pode acontecer em imunossuprimidos, viciados em drogas injetáveis ou indivíduos que se submetem a procedimentos cirúrgicos como colocação de cateteres ou implantação de próteses.

A esporotricose é uma doença cutânea, com presença de nódulo doloroso, causada pela infecção por *Sporo-*

thrix schenkii, que incide em trabalhadores que lidam com solo úmido. A artrite decorre de lesões traumáticas perfurantes de articulações, sobretudo de joelho e de cotovelo, ou invasão via drenagem linfática. A doença progride lentamente por anos, podendo atingir tecidos moles. Os achados radiológicos são pouco úteis e o diagnóstico é realizado por meio de cultura do fluido e tecido sinovial.

A coccidioidomicose, cujo agente etiológico é o *Coccidioides immitis*, tem uma apresentação clínica característica, com eritema nodoso, artrite e linfadenopatia peri-hilar. Esta tríade é conhecida como síndrome de Löfgren, que costuma se resolver espontaneamente em poucas semanas. Na infecção primária, a maioria dos infectados é assintomática, e cerca de 40% desenvolvem quadro *flu-like*, que pode evoluir para pneumonia.

Em geral, a artrite é poliarticular, migratória e dura menos de 4 semanas. A infecção pulmonar crônica ocorre em cerca de 2% dos pacientes com coccidioidomicose. Nesta situação crônica, predomina a monoartrite normalmente do joelho, em especial em homens de áreas endêmicas. Exame histopatológico mostra hipertrofia sinovial vilosa, com formação de *pannus* e erosões ósseas. Osteomielite envolvendo extremidades de ossos longos, crânio, vértebra e costelas ocorrem em 10 a 20% dos pacientes com doença disseminada[4,6].

Na blastomicose, quase sempre existe um foco ósseo ou pulmonar primário, no qual ocorre disseminação articular por via hematogênica ou por contiguidade. Os doentes exibem sintomas constitucionais, respiratórios e cutâneos, e as articulações mais afetadas são joelhos, tornozelos e cotovelos.

A inalação de *Cryptoccus neoformans* pode causar infecção pulmonar, e a disseminação hematogênica pode resultar em envolvimento principalmente do sistema nervoso central (SNC). Infecção óssea ocorre em 5 a 10% dos casos disseminados, acometendo ossos longos, vértebras, costelas, tarso e carpo, de evolução subaguda ou crônica. Artrite na criptococose é rara, mas, quando presente, decorre da osteomielite adjacente.

A histoplasmose causada pelo *Histoplasma capsulatum* na maioria das vezes ocasiona infecção subclínica ou autolimitada, e a disseminação acontece em menos de 0,1% dos casos, em geral em idosos e imunossuprimidos. Na fase primária, pode ocorrer poliartralgia ou artrite, mediada imunologicamente, sendo raro achado de artrite, tenossinovite ou osteomielite na fase de disseminação.

A *Candida albicans* é um microrganismo oportunista constituído de mais de 150 espécies; destas, 9 são patogênicas ao homem e 4 podem causar artrite. A candidíase tem aumentado recentemente em virtude do uso de agentes imunossupressores e crescente número de dependentes químicos. A disseminação é por via hematogênica e qualquer articulação pode ser comprometida, em especial o joelho, em 75% dos casos. A infecção fúngica é responsável por 1% das infecções em próteses, e a *C. albicans* é o agente etiológico mais frequente nesta situação.

O agente recomendado para o tratamento da artrite fúngica é a anfotericina B, mas na presença de efeitos colaterais ou não resposta, a opção fica entre flucitosina, fluconazol e cetoconazol.

Artrite por vírus

Vírus podem desencadear artrites por invasão sinovial direta, como no caso da rubéola, ou causar artrite inflamatória por mecanismos imunológicos por formação de imunocomplexos, que se depositam em vasos sinoviais, como na infecção pelo vírus da hepatite B. Este último mecanismo é conhecido como artrite reacional, ou seja, quando a inflamação articular decorre de microrganismos presentes a distância.

Parvovírus B19

Infecção por parvovírus B19 é responsável por cerca de 12% dos casos de instalação aguda de poliartralgia ou poliartrite. Em crianças, o parvovírus B19 é a causa do exantema infeccioso, conhecida como a 5ª doença, caracterizada por bochechas avermelhadas e exantema no tronco e extremidades. O vírus é altamente disseminado e 60% da população adulta têm anticorpos antiparvovírus B19.

A infecção é leve ou assintomática em crianças, mas geralmente mais grave em adultos, que desenvolvem sintomas *flu-like* e sem acompanhamento do exantema. Em crianças, apenas 10% têm artralgias e 5% têm artrite, porém 78% dos adultos apresentam poliartralgia semelhante à artrite reumatoide, com rigidez matinal. Em geral, os sintomas estão limitados a 2 semanas de duração, mas cerca de 10% têm surto prolongado de queixa articular, sendo que o mais antigo exemplo durou 9 anos. Na forma prolongada, 50% dos casos preenche critério diagnóstico para artrite reumatoide, mas o fator reumatoide é negativo. Contudo, na fase aguda da infecção, alguns enfermos exibem presença transitória de fator reumatoide, anti-DNA e anticorpos antilinfócitos e anticardiolipina[7].

Infecção por parvovírus B19 tem sido associada com crise transitória de aplasia de medula, anemia hemolítica, perdas fetais, supressão medular, púrpura de Henoch-Schönlein, púrpura trombocitopênica idiopática, vasculite e hepatite.

Vírus da hepatite

O vírus da hepatite B pode causar uma artrite imunomediada. Na fase pré-ictérica, ocorre formação de imunocomplexos constituídos por antígenos da superfície viral e anticorpos, que se depositam na membrana sinovial originando quadro inflamatório articular agudo. O comprometimento geralmente é simétrico e migratório, mas pode ser semelhante ao observado na artrite reumatoide, envolvendo sobretudo articulações das mãos e joelhos. Artrite e prurido precedem a fase ictérica e podem persistir por semanas. Doentes que evoluem para hepatite crônica podem cursar com queixas articulares recorrentes. Poliarterite nodosa tem sido associada à persistência crônica do vírus da hepatite B[6].

Nos Estados Unidos, a hepatite pelo vírus C contraída preferencialmente por via parenteral acomete entre 2,7 e 4 milhões de indivíduos, e tem sido a causa mais comum de hepatite crônica, cirrose e transplante hepático. O período de latência entre o contágio e as manifestações clínicas pode levar de 15 a 20 anos.

Crioglobulinemia mista dos tipos II e III pode estar associada à infecção pelo vírus C, e é identificada pela tríade artrite, púrpura palpável e detecção de crioglobulinas. Outra complicação da crioglobulinemia mista essencial e da infecção pelo vírus da hepatite C é a glomerulonefrite membranoproliferativa. Associação de interferon alfa (3 a 5 milhões, subcutâneo, 2 vezes/semana) e ribavirina tem sido utilizada na terapêutica de infecção por vírus C e crioglobulinemia.

Vírus da rubéola

Sintomas articulares surgem predominantemente em mulheres, 1 semana antes ou junto com o exantema da infecção pelo vírus da rubéola. Artralgia é mais frequente que artrite, geralmente tem apresentação simétrica e migratória, acometendo preferencialmente articulações pequenas de mãos, joelhos, punhos, tornozelos e cotovelos. Periartrite, tenossinovite e síndrome do túnel do carpo podem estar presentes. O surto articular costuma durar de poucos dias a semanas, mas há descrições em que os sintomas persistiram por meses ou anos. A vacinação para a rubéola pode igualmente provocar sintomas articulares que cessam entre 2 semanas e 1 mês após a vacinação.

Em crianças, 1 a 2 meses após a vacinação, podem surgir dois tipos de complicações neurológicas: a radiculoneurite braquial, caracterizada por dor e disestesia nos braços e mãos, que costumam piorar à noite; e radiculoneuropatia lombar, que provoca dor em região da fossa poplítea, obrigando a criança a assumir posição de cócoras com joelhos flexionados. Essas complicações podem persistir por mais de 2 meses e ressurgir após anos[5].

Retrovírus

Diversas complicações reumatológicas estão associadas ao vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids). A síndrome de Reiter é uma complicação observada em pacientes com aids. Diferem da forma idiopática, pois não apresentam sacroileíte e uveíte anterior. A frequência de HLA B27 na síndrome de Reiter da aids é inferior comparada à forma idiopática.

Na infecção aguda da aids, pode-se observar artralgia transitória, mas durante a evolução, 4 padrões de envolvimentos articulares dolorosos não acompanhados de sinovite podem ser descritos. Pequeno número de doentes desenvolve a poliartrite simétrica de pequenas articulações das mãos e dos punhos, com neoformação óssea periarticular. Outra apresentação é a artrite subaguda de joelhos e tornozelos, que evolui em surtos e responde ao uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINH). O fluido sinovial exibe padrão não inflamatório, com predomínio de células mononucleares.

Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem dor importante, geralmente de ombros, cotovelos e joelhos, conhecida como síndrome articular dolorosa, de caráter intermitente, que dura menos de 1 dia, mas que necessita com frequência de sedativos opiáceos para o controle doloroso. Por fim, sintomas que lembram a fibromialgia são relatados em cerca de 30%.

Alfavírus

Alfavírus pertencem à família Togaviridae, incluem vírus artritogênicos transmitidos por mosquitos, em surtos epidêmicos febris que acontecem na África, na Austrália, na Europa e na América Latina. As principais espécies são vírus da febre de Chikungunya, vírus O'nyong-nyong, vírus Ross River, vírus Barmah Forest e vírus Mayaro.

Na América do Sul, nas regiões das florestas tropicais, os mosquitos *Haemogogus* transmitem o vírus Mayaro. Em 1988, uma epidemia em Belterra, no Pará, infectou 800 dos 4.000 trabalhadores de extração do látex. Os pacientes desenvolveram febre, cefaleia, vertigem, calafrios e artralgias em dedos, punhos, tornozelos e artelhos. Cerca de 20% apresentaram edema articular, e a leucopenia foi aspecto frequente. Entre o 2º e o 5º dia, foi descrito exantema maculopapular no tronco e nas extremidades, com duração de 3 dias. Alguns pacientes queixaram-se de dores articulares que persistiram por 2 meses.

Febre Chikungunya

A doença causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV) é transmitida por vetores, principalmente pelos mosquitos do gênero *Aedes*. O vírus foi isolado pela primeira vez em humanos na Tanzânia, em 1952. Inicialmente limitado à África e à Ásia, uma mutação do RNA viral em 2005 permitiu aos mosquitos *Aedes albopictus* tornarem-se vetores para o CHIKV.

O *A. albopictus* habita muitas regiões de clima temperado em todo o mundo, incluindo Estados Unidos, Europa, África, Ásia e Ilhas do Pacífico. A distribuição internacional deste vetor contribuiu para surtos de febre Chikungunya na Itália, África, Sudeste Asiático e Oceano Índico.

Em 2013, teve início um surto no Ocidente, com número crescente de casos registrados no Caribe e nas Américas, inclusive no Brasil.

Quadro clínico

A infecção pelo CHIKV tem um período de incubação de cerca de 2 a 7 dias. Os indivíduos afetados evoluem com febre alta (85 a 100%), seguida por um quadro grave de poliartrite e poliartralgias (87 a 99%), que pode ser semelhante à artrite reumatoide.

Outras características descritas incluem mialgias (60 a 93%), cefaleia (40 a 81%) e erupções cutâneas maculopapulares (35%), geralmente envolvendo as extremidades e o tronco. A febre dura de 1 a 8 dias, e as manifestações cutâneas involuem em 3 a 5 dias.

Geralmente, todos os sinais e sintomas agudos melhoram no prazo de 14 dias, porém as manifestações articulares podem persistir por anos.

Acometimento articular

Chikungunya significa "caminham curvados" na língua Kimakonde, de Moçambique. Essa denominação se deve à gravidade da dor provocada pela artrite na fase aguda da doença, levando os pacientes a caminhar de forma encurvada. A gravidade dos sintomas articulares pode levar à hospitalização, com acometimento tipicamente simétrico e poliarticular.

Mãos, punhos, cotovelos, pés, tornozelos e joelhos são as articulações mais afetadas. Articulações anteriormente lesadas podem ser mais suscetíveis. O número de pessoas acometidas pelo quadro articular diminui com o tempo: 88 a 100% dos indivíduos apresentam sintomas durante as primeiras 6 semanas após a infecção, enquanto cerca de 12% permanecem sintomáticos após 3 a 5 anos. Existem relatos de indivíduos que continuam sintomáticos por até 8 anos após o quadro agudo.

Entre os pacientes que cronificam, três padrões clínicos podem ser mais comumente encontrados:

- Poliartrite com dor e rigidez matinal, afetando principalmente mãos e pés.
- Tenossinovite afetando mãos, punhos e tornozelos.
- Exacerbação da dor em articulações previamente lesadas.

Diagnóstico

O diagnóstico da febre Chikungunya pode ser confirmado pela pesquisa do RNA viral por PCR, na fase de viremia, até o 8º dia após início dos sintomas. A sorologia IgG e IgM pelo método ELISA também pode ser realizada, geralmente sendo positiva após o 4º dia de início dos sintomas.

Tratamento

Não existe tratamento específico para a infecção pelo CHIKV. Na fase aguda, analgésicos e antipiréticos como o paracetamol podem ser utilizados. Para controle dos sintomas articulares agudos, podem ser associados AINH, como o naproxeno. Existem relatos de caso de boa resposta com corticosteroides, em pacientes com contraindicação aos AINH, além de uso de cloroquina, metotrexato ou sulfassalazina em pacientes com sintomas articulares crônicos.

Outras viroses

Diferentes viroses podem cursar com sintomas articulares, como varicela, caxumba, infecções por adenovírus, cocxsackie vírus, Epstein-Barr (mononucleose), echovírus, citomegalovírus etc.

Doença de Lyme no Brasil

Definição

A doença de Lyme brasileira, também conhecida como síndrome Baggio-Yoshinari (SBY), é uma zoonose emergente de importância médica crescente, apesar de ser ainda desconhecida por boa parcela de médicos. Trata-se de enfermidade de início infeccioso, transmitida por picada de carrapatos, que reproduz as manifestações clínicas da doença de Lyme (DL) clássica presente no Hemisfério Norte, com acometimento cutâneo, articular, neurológico e cardíaco. Apresenta como características distintas complicações imunoalérgicas tardias e curso evolutivo prolongado e recorrente.

Epidemiologia

O agente etiológico da SBY é uma bactéria (espiroqueta) classificada geneticamente no mesmo complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato*, que estão classificados os causadores da DL. Não cresce em meio de cultura e se apresenta predominantemente na forma cística, aspectos distintos das espécies de *Borrelia* sp. do Hemisfério Norte[8].

Os indivíduos contraem a enfermidade após picada de carrapatos, quando adentram em áreas com vegetação e animais domésticos ou silvestres. Os frequentadores destas regiões, como pescadores, caçadores, caminhantes de trilhas, geólogos, veterinários etc., constituem grupo de risco. A doença tem sido notificada em todo o território nacional.

Quadro clínico

O período de incubação da SBY varia de 3 a 30 dias, média de 11 dias e, a exemplo da sífilis, a enfermidade evolui por estágios. Na fase primária, pode haver lesão cutânea característica, de aspecto expansivo, macular ou nodular, geralmente de borda eritematosa, no sítio da picada pelo carrapato, conhecida como eritema migratório (EM). Na fase de disseminação sanguínea das espiroquetas, podem surgir lesões múltiplas na pele, menos expansivas, chamadas de lesões anulares secundárias. Ao lado das lesões cutâneas, surgem sintomas gerais *flu-like*, como febre, calafrios, mialgia, artralgia, cefaleia, nucalgia, sugestivos de viroses. Infelizmente, a lesão de pele, que é característica da DL/SBY, pode estar ausente. Nos Estados Unidos, está presente em cerca de 70% dos casos. Na Europa e no Brasil, menos da metade dos enfermos desenvolve complicações cutâneas, dificultando o diagnóstico da SBY.

Na fase secundária, após dias ou meses do contágio inicial, podem surgir complicações cutâneas, articulares, neurológicas ou cardíacas. As lesões de pele, quando presentes, são semelhantes ao EM ou anulares secundárias. No Brasil, já foi identificada uma forma de lesão de coloração violácea, de aspecto nodular, conhecida como linfocitoma borreliano, localizada em lóbulo de orelha, região mamilar ou extremidades, cuja histologia revela acúmulo de linfócitos B.

Aproximadamente 35% dos pacientes com SBY desenvolvem artrite, em geral de grandes articulações, sobretudo do joelho, de caráter recidivante. À medida que novos surtos acontecem, o padrão de acometimento torna-se poliarticular, com envolvimento de pequenas articulações, às vezes acompanhado de rigidez matinal. Complicação co-

mum é a síndrome do túnel do carpo. O líquido sinovial é inflamatório com predomínio de polimorfonucleares. Pode sugerir artrite reumatoide, inclusive com presença de sinovite crônica, erosões e cistos ósseos.

Na SBY, cerca de 35% dos enfermos evoluem com queixas neurológicas caracterizadas pela tríade meningite, neuropatia craniana e periférica, não sendo obrigatória a existência completa da tríade. A meningite de padrão linfomonocitário evolui com pouca sintomatologia clínica, com frequência despercebida, e o doente geralmente não é puncionado para ter o líquido cefalorraquidiano (LCR) analisado. Qualquer nervo craniano pode estar envolvido, mas o mais frequente é o facial. A neuropatia periférica pode ser sensitiva ou motora, e o exame eletromiográfico revela neuropatia axonal. O exame do LCR exibe pequeno aumento de células, à custa de linfomononucleares, e discreta proteinorraquia. Pode haver casos de acometimento ocular, como uveíte e arterite retiniana. Em raros casos, há cardiomegalia com miocardite.

Manifestações cardíacas são raras no Brasil, sendo observadas em cerca de 5% dos casos. As arritmias são as queixas mais comuns e podem ser recidivantes, com intervalos de meses ou anos. Em raros casos, há cardiomegalia com miocardite.

Os pacientes podem evoluir com manifestações terciárias da SBY, principalmente com complicações neurológicas. Seguimento prolongado por anos de enfermos com SBY medicados de forma incorreta revela que a maioria dos doentes evolui com episódios recorrentes, com queixas cutâneas, articulares, neurológicas ou cardíacas, isoladamente ou associadas.

Nos pacientes que tiveram sintomas neurológicos precocemente, as recidivas em geral não são acompanhadas de lesões cutâneas e, ao longo das recorrências, podem desenvolver encefalopatia com presença de lesões desmielinizantes no SNC. Este aspecto é de grande relevância, pois sugere que a SBY possa ser diagnóstico diferencial das neuropatias crônicas idiopáticas. Em outras situações, enfermos com diagnóstico atual de neuropatia crônica idiopática lembraram-se de terem apresentado, em passado longínquo, lesões cutâneas compatíveis com EM após picadas por carrapatos.

Outra forma de acometimento terciário descrito no Brasil são as lesões de pele que sugerem acrodermatite crônica atrófica, que surgem em locais de picada por carrapatos. Nestas áreas da pele, observam-se sinais de atrofia cutânea, e a biópsia revela aumento de colágeno e vasculite, com acúmulo de células linfomononucleares[9].

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da SBY é altamente complexo, pois o agente etiológico não é isolado no país. Os exames sorológicos são realizados com a cepa G39/40 da *Borrelia burgdorferi*, de origem americana, que oferece melhores resultados que as espécies *B. garini* ou *B. afzelii* encontradas na Europa.

O ensaio imunoenzimático (ELISA) é positivo em aproximadamente 50% dos casos primários, com predomínio da resposta IgM dependente. Na fase secundária, a positividade é de cerca de 65%, com ênfase para a resposta IgG, mas os títulos dos anticorpos decaem rapidamente. Por esta razão, o *Western blotting*, por permitir identificação de pacientes em estado latente e com recorrências, tem importância no diagnóstico da SBY.

Estes ensaios sorológicos devem ser interpretados criteriosamente, pois são pouco sensíveis e específicos. A presença de um resultado positivo não firma o diagnóstico de SBY, tampouco os negativos afastam a hipótese desta zoonose. É de fundamental importância o interrogatório epidemiológico e clínico pregresso, sendo necessário, às vezes, inquirir sobre dados ocorridos há muitos anos no passado. A sorologia falso-positiva é observada em sífilis, leptospirose, leishmaniose visceral, viroses, doenças reumatológicas (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, febre reumática) e enfermidades neurológicas crônicas.

Exames laboratoriais de rotina são de pouca ajuda. É curioso que as provas de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação (VHS), PCR e mucoproteínas, frequentemente estejam normais, mesmo na vigência de sintomas clínicos ativos. Dosagem de enzimas musculares como CK e aldolase auxiliam no diagnóstico de miosite na SBY. Alterações no hemograma como anemia, leucopenia, plaquetopenia, elevação de transaminases e de bilirrubinas podem indicar coinfecções com agentes da babesiose e ehrlichiose, enfermidades igualmente transmitidas por carrapatos.

Tratamento

Os mesmos agentes empregados na DL são utilizados no tratamento da SBY. Casos agudos com poucos dias de evolução são medicados com doxiciclina 100 mg 2 vezes/dia ou amoxicilina 500 mg 4 vezes/dia por período mínimo de 1 mês. Quando o histórico clínico for superior a 2 meses, é indicado antibioticoterapia por período mais prolongado, geralmente por 3 meses. A azitromicina na dose de 500 mg/dia pode ser utilizada nos casos em que as opções anteriores forem inviáveis.

Na presença de sintomas neurológicos ou recidivas clínicas, dependendo da gravidade, pode-se administrar ceftriaxona 2 g/dia EV por 30 dias, seguido do uso de doxiciclina, 100 mg 2 vezes/dia por período mínimo de 2 meses. O tempo de uso dos antibióticos varia conforme a gravidade e o tempo de acompanhamento clínico. A penicilina cristalina na dose de 20 milhões/dia por 30 dias pode substituir o uso de ceftriaxona.

A melhora clínica é lenta, havendo inclusive a possibilidade de agravamento do quadro clínico nos primeiros dias de tratamento com uso de antibióticos, mas, na medida do possível, os agentes não devem ser interrompidos. Havendo recidivas, recomenda-se novo ciclo de antibioticoterapia. Doentes com SBY exibem com frequência importante quadro de fadiga crônica, mialgia e sintomas cognitivos, como insônia, distúrbios de memória, agitação, depressão e queixas clínicas pouco responsivas ao emprego de antibióticos.

A abordagem terapêutica da SBY é diferente no Brasil, pois a utilização de antibióticos se faz por tempo prolongado, às vezes por um período superior a 3 meses. Pela hipótese de as recorrências serem consequência do reaparecimento das bactérias ocultas, novos ciclos de antibióticos têm sido prescritos nos doentes com SBY. Definir o que é infeccioso e o que é reacional é um sério problema clínico. Nestas condições, o uso de agentes com potencial remissivo, frequentemente utilizados em doenças autoimunes, como antimaláricos e sulfassalazina, tem mostrado utilidade na prevenção de recidivas.

Considerações finais

O conhecimento das artrites infecciosas pelos médicos generalistas é de grande importância, seja pelo grande número de ocorrências na prática médica ou pela gravidade das complicações, advindas da demora na intervenção terapêutica. As apresentações articulares inflamatórias agudas requerem grande atenção por parte dos médicos, pois é necessário separar o que seriam sintomas transitórios, relacionados a processos reacionais aos agentes infecciosos, em geral virais, das complicações iniciais de uma grave enfermidade reumatológica de evolução crônica, como o início da artrite reumatoide.

As apresentações crônicas das artrites infecciosas, como as que acontecem na tuberculose, hanseníase, infecções fúngicas, febre Chikungunya e síndrome Baggio-Yoshinari, confundem-se com as manifestações articulares observadas nas doenças reumatológicas crônicas, como artrite reumatoide, espondiloartrites e outras enfermidades autoimunes. Como nestas enfermidades costumam-se utilizar imunossupressores ou drogas imunobiológicas, que pioram a evolução de processos infecciosos, o médico deve estar atento e ser capaz de distinguir estas diferentes situações clínicas.

Referências bibliográficas

1. Goldenberg DL. Bacterial arthritis. In: Kelley NW, et al. Textbook of rheumatology. Philadelphia: WB Saunders, 1989. p.1567- 85.
2. Yoshinari NH, Lima FR. Artites infecciosas. In: Yoshinari NH, Bonfa ESD. Reumatologia para o clínico. São Paulo: Roca, 2000. p.123-0.
3. Ho Jr G. Infectious disorders. Septic arthritis. In: Klippel JH. Primer on the rheumatic diseases. 12.ed. Atlanta: Arthritis Foundation, 2001. p.259-64.
4. Ytterberg SR. Infectious disorders. Mycobacterial, fungal and parasitic arthritis. In: Klippel JH. Primer on the rheumatic diseases. 12.ed. Atlanta: Arthritis Foundation, 2001. p.274 -9.
5. Pernambuco JCA, Pernambuco RA. Osteoartropatia hansênica. In: Lopes AC. Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca, 2006. p.1679-84.
6. Costa IP, Lima FR, Yoshinari NH. Artrite infecciosa. In: Lopes AC. Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca, 2006. p.1674-9.
7. Naides SJ. Infectious disorders. Viral arthritis. In: Klippel JH. Primer on the rheumatic diseases. 12.ed. Atlanta: Arthritis Foundation, 2001. p.265-9.
8. Mantovani E, Marangoni RG, Gauditano G, Bonoldi VL, Yoshinari NH. Amplification of the flgE gene provides evidence for the existence of a Brazilian borreliosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2012;54(3):153-7.
9. Yoshinari NH, Mantovani E, Bonoldi VL, Marangoni RG, Gauditano G. Brazilian Lyme-like disease or Baggio-Yoshinari syndrome: exotic and emerging Brazilian tick-borne zoonosis. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(3):363-9. Review.

Manifestações Reumatológicas das Doenças Sistêmicas

27

Ana Cristina de Medeiros Ribeiro
Ana Luisa Garcia Calich

SUMÁRIO

Introdução

Os sintomas musculoesqueléticos são frequentemente encontrados na prática clínica e podem ser decorrentes de múltiplas doenças: localizadas ou sistêmicas, degenerativas, inflamatórias, metabólicas, de depósito, infecciosas, neoplásicas, psíquicas etc. Há doenças cujas manifestações predominam no aparelho musculoesquelético, outras acometem inicialmente esse sistema, em algumas esse envolvimento ocorre de forma tardia (como sequela de envolvimento neurológico) e, em outras patologias, o quadro articular não é marcante, mas possui mecanismos fisiopatológicos semelhantes aos de artropatias inflamatórias sistêmicas. O escopo deste capítulo é abordar o acometimento musculoesquelético em doenças sistêmicas, definidas por sua prevalência (como diabetes e hipotireoidismo) ou por características peculiares no envolvimento musculoesquelético que as tornam relevantes no algoritmo de diagnóstico diferencial das doenças reumatológicas.

Endocrinopatias

Diabete melito

Há inúmeras complicações musculoesqueléticas associadas ao diabete melito (DM), tanto tipo 1 como tipo 2 (Quadro 1). Muitas complicações são inerentes ao mau controle glicêmico, sobretudo em pacientes com muito tempo de doença. Em outros casos, o DM está associado com uma frequência aumentada de doenças reumatológicas. O controle glicêmico adequado e a inclusão de exercícios no tratamento, com programa fisioterápico individualizado, servem como prevenção e tratamento da maioria das condições. Por outro lado, a melhora não é tão evidente nas condições patológicas já estabelecidas, nas quais ocorrem com frequência atrofias, perda de movimentos e perda de capacidade funcional variável.

Ombro congelado

Também conhecido como capsulite adesiva, é uma das condições que mais comprometem a funcionalidade

Quadro 1. Manifestações reumatológicas do diabete

Quadro 1. Manifestações reumatológicas do diabete
Partes moles
Ombro congelado
Síndromes manuais
Quirartropatia diabética
Contratura de Dupuytren
Tenossinovite dos flexores
Distrofia simpática reflexa
Síndrome do túnel do carpo
Amiotrofia diabética
Outras: infecções (piomiosite, artrite séptica, osteomielite), infarto ósseo
Articulares
DISH
Artropatia neuropática de Charcot
Condrocalcinose
Ósseas
Osteoporose

do paciente diabético. Tem maior frequência em diabéticos que na população geral (11 a 30% contra 2 a 10%). Caracteriza-se pela limitação progressiva da mobilidade do ombro, principalmente rotação externa e abdução. Há inflamação com espessamento e aderência da cápsula articular à cabeça umeral, com redução do volume da articulação glenoumeral. A causa exata é desconhecida, mas condições agudas como síndromes coronarianas, pneumonias, traumas, acidentes vasculares cerebrais e cirurgias torácicas podem desencadear os sintomas. Em pacientes diabéticos, dá-se mais precocemente que em outras populações, é menos dolorosa, responde menos ao tratamento e, em geral, tem duração mais prolongada. Foi relatada uma correlação com a duração do DM e com a idade do paciente.

Há três diferentes fases do processo: uma fase dolorosa, uma fase adesiva e outra resolutiva. A maioria dos casos se resolve espontaneamente. Durante a fase dolorosa, analgésicos, anti-inflamatórios e injeções intra-articulares de corticosteroide aliviam o processo. Distensão articular sob pressão pode ser considerada, sob anestesia. Fisioterapia deve ser estabelecida após a fase dolorosa, com gradativa recuperação das amplitudes de movimento.

Síndromes manuais

Há maior incidência de lesões manuais em pacientes diabéticos do tipo 1 ou 2 em relação à população geral, tendo relação com duração do diabetes, mas não com sexo ou idade. As lesões descritas são a quiroartropatia diabética, a contratura de Dupuytren, a tenossinovite dos flexores e a distrofia simpática reflexa.

Quiroartropatia diabética

A quiroartropatia diabética, ou síndrome da mão diabética, se caracteriza pela limitação de extensão completa das articulações metacarpofalângicas (MCF) e interfalângicas (IF), levando a deformidade em flexão. Ocorre pelo espessamento da pele dorsal das mãos, limitando a extensão. É observada pelo sinal da prece: o paciente não consegue encostar a superfície palmar das mãos uma na outra, em atitude de prece, com os punhos em linha reta, principalmente na altura das MCF e IF proximais. É mais comum no diabetes do tipo 1, com prevalência de 8 a 50% contra 0 a 26% em controles. Pacientes diabéticos desde a infância, com longo tempo de duração da doença, são os classicamente descritos, mas a síndrome também pode acometer adultos e diabéticos do tipo 2. Há parestesias e dores leves no início do quadro, evoluindo com intensificação da dor e deformidade característica. Há relato também do envolvimento de punhos, cotovelos e tornozelos. Descreve-se associação com retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética, assim como com ombro congelado. Ocorre pelo espessamento da pele e de tecidos periarticulares, por glicosilação e redução da degradação do colágeno. Microangiopatia com espessamento da membrana basal e, possivelmente, neuropatia diabética podem contribuir com esse achado, de maneira independente ou não.

O tratamento específico é ainda desconhecido e o uso de vasodilatadores tem sido recomendado. O controle glicêmico é importante na prevenção.

Contratura de Dupuytren

A contratura de Dupuytren se caracteriza pelo espessamento da pele palmar ou dos dedos, com contratura em flexão da mão e dos dedos. A prevalência em diabéticos varia de 20 a 63%, enquanto na população geral é de 13%. Dentre os pacientes com contratura de Dupuytren, 8 a 47% têm diabetes. Sua prevalência aumenta com o tempo de evolução da doença, mas não com sua gravidade. A forma associada ao DM em geral é mais leve, e os dedos mais acometidos são o quarto e o terceiro, ao invés do quinto em não diabéticos.

É comum a associação no mesmo paciente de quiroartropatia e contratura de Dupuytren. O tratamento inclui otimização do controle glicêmico, fisioterapia, exercícios manuais e cirurgia em casos de perda de função, embora seja incomum a necessidade de cirurgia em diabéticos.

Tenossinovite de flexores

A tenossinovite de flexores é também conhecida como dedo em gatilho ou tenossinovite estenosante, causada pela proliferação de tecido fibroso na bainha do tendão, com limitação do movimento normal deste. Sua prevalência chega a 11% em diabéticos, contra < 1% em não diabéticos. Também é mais comum em pacientes com intolerância à glicose. É associada com a duração do DM, mas não com a idade. A injeção de corticosteroide próxima à bainha do tendão costuma ser curativa.

Distrofia simpática reflexa

A distrofia simpática reflexa, algodistrofia, atrofia de Sudeck ou síndrome regional dolorosa tipo 1 se caracteriza por dor difusa ou localizada, em geral associada à sudorese, alterações tróficas e distúrbios vasomotores, dificultando a mobilidade do segmento acometido. Sua origem e fisiopatologia são pouco conhecidas, mas sabe-se que pode ocorrer espontaneamente ou após traumas (cirúrgicos, fraturas). Pode-se associar ao DM, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo e dislipidemia tipo VI. A causa é ainda desconhecida e seu tratamento inclui uma variedade de medicações, muitas vezes com relatos anedóticos de resultados: analgésicos, fisioterapia, bifosfonatos, cálcio, corticosteroides orais, bloqueios ganglionares e até cirurgia. O prognóstico é melhor se o tratamento é instituído no início do curso da doença. Em geral, requer reabilitação prolongada e pode evoluir com dor crônica e contraturas.

Síndrome do túnel do carpo

Caracteriza-se por parestesia no território de inervação cutânea do nervo mediano, incluindo polegar, índex, dedo médio e face lateral do anular, em sua superfície palmar. Em geral piora à noite. É causada pela compressão do nervo mediano em seu trajeto pelo túnel do carpo, por neuropatia diabética ou pela combinação de ambas. Ocor-

re em 11 a 16% dos pacientes com diabetes. É mais comum em mulheres que em homens. Cinco a 8% dos pacientes com síndrome do túnel do carpo têm diabetes. O tratamento consiste em analgesia simples, talas e injeções locais de corticosteroides nos casos leves. Casos graves com atrofia da região tenar, envolvimento motor importante na eletroneuromiografia (ENMG) e refratariedade ao tratamento clínico devem ser tratados cirurgicamente.

Amiotrofia diabética

Caracteriza-se por fraqueza, perda muscular e dor proximal em membros inferiores, notadamente em homens idosos, com DM do tipo 2, com perda de peso significativa e recente. Menos frequentemente pode atingir a cintura escapular. Sua causa e prevalência são incertas. É um diagnóstico de exclusão. O tratamento inclui controle glicêmico e fisioterapia. Pode ocorrer melhora, mas, em geral, é incompleta.

Outras formas de acometimento de partes moles

É descrito também envolvimento osteomuscular associado a infecções, como artrite séptica e osteomielite. Outra condição rara é a piomiosite, que se caracteriza por acometer preferencialmente os músculos dos membros inferiores, tendo como fatores predisponentes trauma ou hematoma. O agente etiológico mais comum é o *Staphylococcus aureus*. Outra condição rara que entra no diagnóstico diferencial de piomiosite é o infarto muscular espontâneo, que compromete com mais frequência a musculatura da coxa (quadríceps e adutor) em pacientes diabéticos com complicações microvasculares. O diagnóstico diferencial dessas condições é difícil e inclui trombose venosa profunda, distensão muscular grave, lesões expansivas, hematomas, rabdomiólise (após cetoacidose ou uso de estatina), fasciíte necrotizante e amiotrofia.

Osteoporose e DM

A insulina promove calcificação óssea, síntese de colágeno e captação de aminoácidos para o osso. Fatores de crescimentos *insulin-like* e provavelmente IGF-2 podem contribuir nesse processo. No diabetes do tipo 2, no qual há falha na resistência periférica à insulina, com hiperinsulinemia absoluta por tempo prolongado, não se observa desenvolvimento de osteoporose em uma frequência maior que na população geral. Na verdade, pode haver aumento de massa óssea. Já no diabetes tipo 1, a deficiência de insulina induz osteoporose, diminuindo a formação e aumentando a perda óssea. Foi observada redução de 10 a 20% do conteúdo mineral ósseo no início do diabetes tipo 1, que progride com o tempo e com o mau controle glicêmico. Entretanto, essa perda é subclínica, e a frequência de fraturas vertebrais compressivas é a mesma que na população geral.

Hiperostose esquelética idiopática difusa (hiperostose anquilosante ou doença de Forestier – DISH)

Caracteriza-se pela calcificação metaplásica com neoformação óssea sobre o ligamento anterior da coluna e aparecimento de pontes ósseas entre as vértebras, mais bem observadas em radiografias em perfil. Acomete principalmente a região toracolombar, mais frequentemente o lado direito do corpo. Pode ocorrer ossificação também em outras áreas do corpo, com calcificação ligamentar ao redor do crânio, pelve, calcanhares ou cotovelos.

A prevalência entre diabéticos é de 13 a 49%, enquanto na população geral é de apenas 1,6 a 13%. Entre as pessoas com DISH, 12 a 80% têm diabetes ou intolerância à glicose. É uma doença de idosos, sendo rara entre jovens. Nos diabéticos, inicia-se mais precocemente. Há também piora do padrão radiográfico com o passar do tempo, em uma velocidade maior entre os diabéticos. Entretanto, grande parte das alterações já está presente ao diagnóstico e mesmo antes de o paciente se tornar diabético.

Dentre os pacientes com teste de tolerância à glicose anormal e DISH, 83% são homens e 30%, obesos. A obesidade parece ser fator de risco independente.

O surgimento de novo osso sobre as ênteses estaria associado à exposição prolongada a hiperinsulinemia em pacientes diabéticos, sendo clara a associação com DM do tipo 2, mas não com o tipo 1. Entre os pacientes com diabetes e hiperlipoproteinemia, a DISH é 3 vezes mais frequente que naqueles com perfil lipídico normal.

A maioria dos casos se dá como achado radiográfico assintomático. Entretanto, a hiperostose da coluna pode levar à rigidez matinal leve e 16% dos pacientes podem ter disfagia. No caso de envolvimento dos cotovelos e tornozelos, pode haver sintomas em 1/3 dos pacientes.

O tratamento inclui orientação, controle glicêmico e fisioterapia.

Osteoartropatia diabética, artropatia neuropática de Charcot ou doença de Charcot

Caracteriza-se pela destruição progressiva das articulações, levando a instabilidade e deformidades articulares, sobretudo naquelas que suportam peso, como pequenas articulações dos pés, dos tornozelos e dos joelhos. O envolvimento dos membros superiores é incomum. Acomete apenas 0,1 a 1,4% dos pacientes diabéticos, tanto no tipo 1 como no 2, sem preferência por sexo. Diabéticos de longa data, em média com 15 anos de evolução e mal controlados, com complicações neuropáticas e vasculares, como úlceras plantares, parestesias, perda de sensibilidade vibratória e alterações tróficas cutâneas, são os mais acometidos. As lesões pioram com o passar do tempo.

É resultante da neuropatia periférica do DM, levando à perda de sensibilidade nociceptiva e proprioceptiva, com perda de proteção contra microtraumas durante a marcha e posições prolongadas em ortostase. Neuropatia autonômica levaria também a aumento do fluxo sanguíneo, com osteopenia por desbalanço entre absorção e síntese óssea. Infecções, fatores vasculares com micro e macroangiopatia e traumas também contribuem para a progressão das lesões.

Inicia-se com edema e calor articular, com frouxidão da cápsula e ligamentos, e mobilidade patológica da arti-

culação. Nessa fase, pode mesmo simular osteomielite ou artrite séptica, dependendo da magnitude do processo. As lesões se estabelecem na ausência de dor significativa, o que é característico do processo. Com a progressão da doença, ocorrem as deformidades, com instabilidade das estruturas. Na região das articulações metatarsofalângicas, ocorre hiperextensão dos artelhos e hiperflexão das interfalângicas proximais e distais, acometendo qualquer artelho, com migração distal da bolsa de gordura plantar, predispondo a úlceras plantares. Na região tarsometatarsal, o pé encolhe, o contorno medial se perde e o arco longitudinal colapsa, dando a aparência de pé cúbico.

A evolução radiológica passa por três estágios (Quadro 2). Durante a fase aguda, imobilização e retirada de carga são necessárias. Na fase crônica, manter o controle glicêmico e é essencial o cuidado com pés e sapatos para prevenir as lesões e as complicações, como piora das deformidades e abertura de úlceras que podem infectar. O uso de órteses e/ou sapatos adequados, evitando má distribuição de peso, pode aliviar a pressão em áreas frequentemente acometidas (tornozelos e metatarsofalângicas). Cirurgia com amputação é a última opção de tratamento e só deve ser considerada em caso de macroangiopatia grave ou gangrena.

Doenças da tireoide

Muitas são as manifestações osteoarticulares associadas às tireoidopatias, tanto hiper como hipotireoidismo. Em geral, as lesões são de caráter insidioso e inicialmente assintomáticas.

Hipertireoidismo

Osteoporose

O excesso de hormônio tireoidiano (endógeno ou exógeno) pode levar ao aumento do *turnover* ósseo, com predomínio da reabsorção óssea. Tanto os níveis de marcadores de formação (fosfatase alcalina e osteocalcina) como de reabsorção óssea (hidroxiprolina, piridinolina e telopeptídios urinários de ligação do colágeno) estão aumentados no hipertireoidismo. Pode haver também hipercalcemia leve, hipoparatireoidismo secundário e baixa conversão de hidroxivitamina D em di-hidroxivitamina D. Ele reduz a quantidade de osso trabecular, aumenta a porosidade cortical em todas as idades e reduz a espessura cortical em mulheres idosas. As alterações são assintomáticas até o aparecimento de fraturas em diversos sítios, principalmente vertebrais (perda de altura, dor, piora da cifose dorsal), mas também em colo de fêmur, outros ossos longos ou metacarpos. Todos os pacientes com diagnóstico recente de baixa massa óssea devem ser investigados para hipertireoidismo, mesmo na ausência de sintomas clássicos, sobretudo idosos. Pacientes com hipotireoidismo em reposição hormonal devem também ter os níveis séricos de hormônios acompanhados, sob o risco de apresentarem hipertireoidismo iatrogênico.

Quadro 2. Evolução radiológica da artropatia de Charcot

1º estágio	Osteopenia radiológica circunscrita, defeitos corticais e subluxação (associados a sintomas iniciais)
2º estágio	Osteólise (destruição e mutilação óssea), fragmentação, fraturas e reações periostais
3º estágio	Preenchimento do defeito cortical, artrose deformante, anquilose

Miopatia

O hipertireoidismo pode levar à fraqueza muscular proximal, em geral indolor, com enzimas musculares normais ou levemente aumentadas. Não se sabe ao certo a razão dessa fraqueza, mas acredita-se que seja uma das causas do hipertireoidismo apático, mais comum em idosos que, em vez dos sintomas clássicos associados ao aumento do metabolismo, apresentam-se com embotamento afetivo, fraqueza muscular intensa, caquexia e imobilidade acentuada. A biópsia muscular é normal.

Acropaquia da tireoide

É uma manifestação única e incomum da doença de Graves, geralmente vista em associação com exoftalmia e mixedema pretibial, tida como de natureza autoimune. Comumente se manifesta vários anos após o diagnóstico, enquanto o paciente está sendo tratado, já com níveis hormonais normalizados. Atinge com igual frequência homens e mulheres. Caracteriza-se pelo edema de partes moles de dedos (principalmente) e artelhos, associados a periostite falângica subjacente e neoformação periostal. Na radiografia, há radioluscência das falanges, com estrias longitudinais corticais. No crânio, a radioluscência pode ser circunscrita, com aparência microcística. Crianças podem ter aceleração da maturação óssea.

Hipotireoidismo

Miopatia

Assim como o hipertireoidismo, pode levar à fraqueza muscular proximal, com enzimas musculares levemente aumentadas. Pode ser indolor, como pode provocar cãibras, dor e rigidez muscular, simulando outras doenças reumatológicas. As enzimas musculares costumam estar apenas levemente alteradas. A biópsia apresenta necrose focal, regeneração e depósito mucinoso.

Síndrome do túnel do carpo

É causada pelo depósito mixedematoso nos punhos, levando à compressão do nervo mediano. Ocorre em 10% dos pacientes com hipotireoidismo, o que deve ser investigado ao se fazer diagnóstico de síndrome do túnel do carpo.

Alterações osteoarticulares

No adulto, em geral, não ocorrem alterações significativas. Estudos mostram marcadores de formação e reabsorção óssea com níveis normais ou reduzidos. Pacientes com envolvimento articular podem ter líquido sinovial

viscoso, com concentração aumentada de ácido hialurônico e baixa celularidade (< 1.000 células/mm³).

Acromegalia

Em geral resultante de tumores hipofisários hiperfuncionantes, a acromegalia pode levar a múltiplos efeitos musculoesqueléticos. O hormônio do crescimento é capaz de produzir efeitos proliferativos sobre sinóvia, cartilagem, osso e tecidos moles. O processo de lesão inicia-se muito precocemente, mas como a doença é insidiosa, os achados clínicos são tardios.

Artropatia acromegálica

Ocorre por crescimento cartilaginoso associado à frouxidão ligamentar, levando à formação de artrose secundária. Pode provocar dor articular difusa associada ao processo degenerativo em várias articulações, tanto axiais como periféricas. Inicialmente, o crescimento da cartilagem provoca aumento de espaço articular. Com o tempo, há deposição irregular de matriz, com fissuras e degeneração, levando ao aparecimento precoce de osteoartrose secundária, sobretudo em articulações que suportam peso, como joelhos e quadris. Os ombros também são comumente envolvidos. É comum o mesmo processo envolver a coluna: aumento do espaço discal com formação de osteófitos. Paralelamente, há frouxidão ligamentar e crescimento das cápsulas articulares, com hipermobilidade. Nas regiões vertebral e paravertebral, isso provoca dor: 50% desses pacientes têm dor lombar. Observa-se também aumento doloroso da cifose dorsal.

A presença de crepitação intensa, com osteofitose e esclerose subcondral, na vigência de amplitude de movimento articular preservada ou aumentada (pela frouxidão ligamentar), geralmente indolor, com espaço articular preservado ou aumentado nas radiografias (pelo crescimento da cartilagem), sugere acromegalia nos estágios iniciais. Posteriormente, predominam sinais de osteoartrose definida: redução de espaço e amplitude, dor e crepitação. Derrames articulares são incomuns. Pode-se observar crescimento por alargamento de extremidades, com progressão em tamanho de anéis, sapatos, luvas e meias. As articulações interfalângicas distais se alargam e apresentam maior amplitude de movimento. Aumento do número de chapéu, prognatismo e aumento das proeminências ósseas do rosto, principalmente a fronte, com aumento dos seios da face, são sinais clássicos.

Outra condição que pode ocorrer e corroborar com a destruição articular é a deposição de pirofosfato de cálcio, como na condrocalcinose.

O crescimento mantido de tecidos moles periféricos pode levar a síndromes compressivas nervosas periféricas, como a síndrome do túnel do carpo (em 30 a 50% dos casos), ou mesmo centrais, como estreitamento de canal medular ou de forames de conjugação. Outros mecanismos de lesão neurológica, como neuropatia isquêmica por crescimento de tecido endo e perineural, além de efeitos metabólicos, podem ocorrer. Alargamento de nervo ulnar e tibial posterior com parestesias regionais e perda de reflexo também podem ocorrer. Bursas superficiais (olecraneanas, pré-patelares ou subacromiais) podem estar alargadas e palpáveis. Espessamento da pele pode ser observado.

Os sinais radiográficos possivelmente presentes estão descritos no Quadro 3.

A remoção tumoral ou a supressão da produção do hormônio (bromocriptina ou análogo de longa duração da somatostatina) pode levar à melhora clínica (redução do volume das partes moles e melhora das síndromes compressivas neurológicas). Os quadros ósseos mais avançados são irreversíveis e tratados como osteoartrose. Algumas lesões podem necessitar de abordagem cirúrgica, como compressões ou distensões neurais.

Miopatia

Miopatia proximal com enzimas normais também é comum (50% dos casos), geralmente com sintomas leves: aumento da massa muscular, diminuição da tolerância ao esforço e fraqueza proximal. Mialgia é mais raro.

Hemocromatose

A hemocromatose é uma doença rara caracterizada pelo acúmulo de ferro em vários tecidos, em razão do aumento da absorção de ferro. É provocada em mais de 90% dos casos por uma mutação genética do gene HFE, presente principalmente em populações do norte europeu. Os pacientes homozigotos para a mutação têm doença mais grave e precoce. Os heterozigotos têm uma forma mais leve.

A forma originalmente descrita levava a acometimento difuso do parênquima de vários órgãos: cirrose hepática, diabetes, pigmentação cutânea, insuficiência cardíaca e hipogonadismo. Esses achados são tardios e ocorrem por falta de diagnóstico precoce. O envolvimento articular antecede em muito o de outros órgãos, podendo ser uma pista diagnóstica, antes que haja múltiplos acometimentos.

Quadro 3. Sinais radiográficos da acromegalia
Expansão da fossa pituitária
Aumento dos seios da face
Aumento de partes moles (inclusive do coxim gorduroso calcâneo, que pode ser usado para controle de tratamento)
Aumento dos espaços articulares com osteófitos (discais e em articulações periféricas) em estágios iniciais
Redução dos espaços articulares com sinais de artrose grave em estágios tardios
Deformidade das cabeças metacarpais
Espessamento das falanges distais, com "tufos falangianos"
Espessamento periostal
Estrias intracorticais
Sinais de condrocalcinose

A deposição tecidual de ferro ao longo da vida leva a doença a se manifestar em geral entre 40 e 60 anos. Apresenta-se inicialmente pela artropatia (24 a 81% dos casos) e pelos sintomas constitucionais de astenia, fraqueza e sonolência. Exames de rotina podem mostrar elevação de transaminases. Esse achado deve levar sempre à dosagem de ferritina como pista diagnóstica. O envolvimento sintomático cutâneo, pancreático e miocárdio são achados tardios.

A artropatia associada à hemocromatose pode envolver várias articulações: interfalângicas proximais, punhos, joelhos, quadris, cotovelos e ombros, mas é clássica a descrição de sinais de artrose nas 2ª e 3ª metacarpofalângicas. Pode também apresentar-se como osteoartrose erosiva grave. As queixas podem ser de rigidez e dor articular, perda de amplitude de movimentos e aumento de volume em metacarpofalângicas. Há dor à palpação, sem derrame ou calor. As provas de atividade inflamatória são normais e o fator reumatoide é negativo. Os níveis de ferritina são muito altos (> 200 mcg/L em homens e > 100 mcg/L em mulheres), associados à alta saturação de ferro (> 45%). As radiografias mostram diminuição de espaço articular, esclerose subcondral e osteofitose (típicos de artrose), só que em articulações em que a artrose primária é muito rara, como as metacarpofalângicas e os punhos, com cistos de bordo esclerótico. Podem ocorrer crises agudas, por depósitos de pirofosfato de cálcio (condrocalcinose), sobretudo em punhos e joelhos. Radiografias de punhos, joelhos, coluna e sínfise púbica podem ter os típicos depósitos de pirofosfato de cálcio nas cartilagens. A sobrecarga de ferro é eliminada por meio de flebotomias periódicas, para remoção de hemácias e uso dos depósitos de ferro corpóreo para eritrogênese. Há melhora do envolvimento hepático e cardíaco, sem efeito sobre diabetes ou hipogonadismo estabelecidos ou sobre a artropatia. O controle se faz pela verificação periódica dos depósitos corpóreos de ferro (ferritina e saturação de ferro). Não se deve fazer restrição dietética. A lesão da cartilagem é irreversível e o tratamento da artropatia inclui analgésicos, anti-inflamatórios e medicações para artrose. Uma série descreveu melhora dos sintomas em 27% dos casos após as flebotomias, piora em 40% e quadro estável em 33%. Pode ser necessária artroplastia em casos graves.

Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença sistêmica de etiologia desconhecida, de distribuição universal, que afeta de forma discreta mais mulheres que homens, em qualquer idade, sobretudo entre 20 e 40 anos. Caracteriza-se pelo envolvimento sistêmico com formação de granuloma não caseoso. Afeta primordialmente os pulmões (95% dos casos), mas pode levar a adenopatia, sintomas constitucionais, uveíte, lesões cutâneas, neurológicas, dentre outras. O envolvimento musculoesquelético na sarcoidose pode ser articular, ósseo ou muscular.

Envolvimento articular

Artralgias são manifestações comuns (70% dos casos), principalmente nas formas sistêmicas de sarcoidose, acompanhando sintomas constitucionais como febre, prostração e perda de peso.

Artrite ou periartrite ocorre em 14 a 38% dos casos. Pode ser aguda ou crônica.

As formas agudas podem ser intermitentes, migratórias, ou, com mais frequência, aditivas. Esses casos são comumente associados a eritema nodoso (50 a 75% dos casos) ou adenopatia hilar (em até 90%), mas podem preceder o início desses achados em meses, o que pode dificultar o diagnóstico. A síndrome de Löfgren (Figuras 1 e 2), que se caracteriza por adenopatia hilar e eritema nodoso, em geral com uveíte e febre, costuma ser acompanhada de artrite ou periartrite, envolvendo, comumente, tornozelos e joelhos, e mais raramente punhos ou outras grandes articulações. Acomete mais mulheres jovens cau-

Figura 1. Artrite de tornozelo em paciente com Löfgren: a paciente tinha 27 anos e apresentava biartrite aguda de tornozelos, eritema nodoso em antebraços e pernas, febre e dispneia por linfadenomegalia mediastinal.

Figura 2. Eritema nodoso (setas) em antebraços na mesma paciente com Löfgren.

casianas, sendo rara em negros. As radiografias mostram aumento de partes moles, e a punção articular costuma ser difícil, com pouco líquido, levemente inflamatório. A biópsia não apresenta granuloma. É uma forma de bom prognóstico e resolução em meses (média de 3 meses), com pouca evolução para formas recidivantes ou persistentes (10 a 15%). Melhora com ou sem terapia, que costuma incluir apenas analgesia, anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e colchicina.

Já doença articular persistente é incomum (< 5% da forma crônica de sarcoidose). Acomete mais negros e se associa a formas insidiosas e crônicas da doença. O padrão de envolvimento pode lembrar artrite reumatoide, com poliartrite simétrica, mas raramente simula espondiloartropatia, com oligoartrite, tenossinovite, sobretudo de Aquiles, e até mesmo envolvimento sacroilíaco. Os locais mais acometidos são interfalângicas, tanto dos pés quanto das mãos, e também ombros, punhos, joelhos e tornozelos. É não erosiva e as radiografias mostram edema de partes moles. O líquido sinovial é levemente inflamatório e a biópsia sinovial mostra o processo granulomatoso. O tratamento inclui analgesia, AINH e corticoterapia, comumente com necessidade de agentes modificadores de doença, como cloroquina, azatioprina ou metotrexato.

Envolvimento ósseo

Acomete de 3 a 13% dos casos, principalmente as formas crônicas da doença. É típica em negros e acomete mais mulheres que homens (2:1). É preditor de mau prognóstico, com aumento de mortalidade, e se associa com as formas cutâneas crônicas de sarcoidose, sobretudo lúpus pérnio. As lesões têm preferência por falanges de mãos e pés, sobretudo as proximais e as médias ao redor das articulações interfalângicas. Em geral, são líticas, com cistos ósseos grandes e distribuídos de forma simétrica. Ocorre invasão cortical e trabecular por granuloma e os cistos podem romper, com fraturas ou invasão articular, levando a deformidades. O granuloma pode se espalhar pelas partes moles, levando à tenossinovite granulomatosa adjacente e quadro clínico de dactilite: edema, eritema, dor e rigidez digital. Outros locais de envolvimento menos comuns são os ossos nasais, geralmente por lesão adjacente ao lúpus pérnio e o calcâneo, podendo simular espondiloartropatia.

Radiografias simples e cintilografias demonstram as lesões ósseas, e a ressonância magnética (RM) costuma mostrar envolvimento de partes moles adjacentes. A biópsia das lesões mostra granuloma. O tratamento é pobre e inclui corticosteroide e agentes modificadores de doença.

Envolvimento muscular

O envolvimento muscular em geral é assintomático, ocorrendo em até 80% dos casos em biópsias. O envolvimento sintomático ocorre em apenas 5% e costuma se manifestar como miopatia proximal simétrica. O início é insidioso, levando à fraqueza e atrofia. Pode haver atrofia por acometimento neurológico granulomatoso. As enzimas musculares estão minimamente elevadas e a ENMG mostra padrão miopático. A resposta à corticoterapia não é boa.

Outras formas de acometimento muscular são mais raras, como a miopatia aguda e a formação de nódulos por invasão muscular granulomatosa, predominando em mulheres negras. Há um padrão de miopatia proximal aguda, com fraqueza muscular, dor, aumento das enzimas musculares e achados inflamatórios na biópsia, simulando polimiosite. Essa forma de miopatia é responsiva à corticoterapia. A formação de nódulos musculares leva a dor, rigidez e cãibras do segmento, com resposta imprevisível ao tratamento com corticosteroides. Os casos agudos podem ser recidivantes, com curso flutuante.

Amiloidose

O termo amiloidose descreve um grupo heterogêneo de doenças, cujo efeito em comum é o depósito extracelular de proteínas fibrilares insolúveis (amiloides) que compromete a função de vários órgãos. Esse depósito pode ter diferentes origens (mais de 23 proteínas precursoras), mas o resultado se caracteriza por: estrutura fibrilar; coloração vermelho-Congo, levando ao aspecto de birrefringência verde-amarelo; e demonstração imunológica do componente amiloide P em sua estrutura. Os depósitos podem ser sistêmicos ou localizados.

Há quatro subtipos, dependendo da origem do precursor amiloide, com características e fisiopatologia distintas, mas com algumas manifestações superponíveis (Quadro 4): a amiloidose AL; a amiloidose AA; a amiloidose por beta-2-microglobulina em pacientes renais crônicos dialíticos; e a amiloidose hereditária. A amiloidose AL e a amiloidose por beta-2-microglobulina são as que têm manifestações reumatológicas típicas.

Amiloidose AL (primária)

É uma discrasia de plasmócitos, levando à hiperprodução de cadeias leves monoclonais de imunoglobulina (mais frequentemente lambda que kappa). É rara e apresenta manifestações multissistêmicas, com rápida progressão. De 10 a 15% dos pacientes com mieloma múltiplo têm amiloidose AL, mas é muito incomum um paciente com essa forma de amiloidose evoluir para mieloma. A imunoeletroforese de proteínas mostra o aumento monoclonal de cadeias leves em 90% dos casos. As formas detectáveis apenas à biópsia de medula óssea correspondem a 10%. Os achados mais característicos são síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca, neuropatia periférica, hepatomegalia e síndrome do túnel do carpo. As manifestações reumatológicas da doença são frequentes e incluem síndrome do túnel do carpo em 25% dos casos, artropatia neuropática (de Charcot) e infiltração sinovial e periarticular do amiloide. Esta última pode aco-

Quadro 4. Formas de envolvimento sistêmico nas amiloidoses

Envolvimento	Amiloidose AL	Amiloidose AA	A. por beta-2-microglobulina	Amiloidose hereditária*
Cardíaco	X			X
Renal	X	X		X
Vascular	X			
Nervoso periférico	X			X
Nervoso autônomo	X			X
Hepático	X			
Gastrintestinal	X	X		
Articular	X		X	

* Depende da forma de amiloidose hereditária.

meter grandes e pequenas articulações, de forma simétrica ou assimétrica, com rigidez acentuada, dor leve, edema e nódulos palpáveis. O acometimento dos ombros com aumento de volume leva à aparência de jogador de futebol americano. O líquido sinovial não é inflamatório e a coloração com vermelho-Congo pode demonstrar o depósito amiloide.

Pode haver também infiltração muscular do amiloide, com rigidez, fraqueza muscular e aumento de músculos, podendo causar contraturas. Outra apresentação simula clinicamente arterite de células gigantes com claudicação de mandíbula e cefaleia, cuja biópsia de artéria temporal mostra o depósito amiloide em vez de vasculite.

A doença deve ser tratada por hematologista experiente em casos de amiloidose AL. O principal tratamento é a combinação de melfalam com corticosteroide e suporte, de acordo com os órgãos envolvidos. A sobrevida média dos pacientes é de 1 a 2 anos.

Amiloidose AA (secundária)

É uma complicação incomum de doenças que cursam com inflamação crônica, incluindo doenças reumatológicas (artrite reumatoide, espondiloartropatias soronegativas – espondilite anquilosante, psoríase, artrite reativa, doença de Still do adulto, artrite juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Behçet, febre familiar do Mediterrâneo e vasculites sistêmicas), doenças infecciosas crônicas (endocardite, tuberculose de longa evolução), inflamatórias (doença intestinal inflamatória, psoríase), neoplásicas, dentre outras. Caracteriza-se principalmente pelo envolvimento renal e de trato gastrointestinal. Sua relação com artropatias é mais etiológica, sem manifestações musculoesqueléticas secundárias características.

Amiloidose por beta-2-microglobulina

Nessa forma de amiloidose, a proteína amiloide é a beta-2-microglobulina, uma proteína eliminada por filtração glomerular que se acumula em pacientes renais crônicos dialíticos, com longo tempo de evolução, que têm níveis aumentados de beta-2-microglobulina cronicamente. O aumento da sobrevida em pacientes dialíticos leva a essa complicação: quase todos os casos têm entre 15 e 20 anos de diálise. Nesse subtipo de amiloidose, o envolvimento reumatológico é proeminente. A beta-2-microglobulina tem predileção por tecido sinovial.

A síndrome do túnel do carpo se dá por infiltração da bainha sinovial dos ligamentos do túnel. É frequente e costuma ser a primeira manifestação da doença, comumente bilateral. Sua prevalência acompanha a duração da doença, manifestando-se a partir de 5 anos, e é de 20% em pacientes com mais de 10 anos de diálise, de 30 a 50% após 15 anos e de 80 a 100% depois de 20 anos de diálise. Pode haver também rupturas tendinosas, periartrite de ombro e dedo em gatilho como resultado da infiltração de bainhas sinoviais. A infiltração articular é bilateral e compromete grandes articulações (ombros, punhos, joelhos, quadris) com dor leve, derrames articulares e formação de cistos ósseos justa-articulares que são, na verdade, erosões causadas pela infiltração. Pode ocorrer também espondiloartropatia com destruição discal e erosões nos platôs vertebrais. Na coluna cervical, pode haver até destruição com fratura do processo odontoide.

O tratamento depende da área afetada, mas costuma incluir AINH, infiltrações de corticosteroide (articulares e periarticulares) e cirurgias nos casos de instabilidade articular pelas erosões ou síndrome do túnel do carpo refratária a infiltrações ou com comprometimento mais grave, incluindo comprometimento motor.

As novas membranas e técnicas de diálise aumentaram o *clearance* de beta-2-microglobulina, mas não se sabe ainda o impacto sobre a redução da amiloidose. O transplante renal paralisa o processo de deposição e pode haver melhora dos sintomas articulares dentro de dias após o transplante.

Amiloidose hereditária

Decorrente de mutações autossômicas dominantes que levam à formação de proteínas com defeito, o que dificulta sua degradação e leva à formação de fibrilas de amiloide. Há várias mutações descritas. O envolvimento predominante é neurológico (periférico), cardíaco e renal. O

acometimento reumatológico é secundário a neuropatias, como a síndrome do túnel do carpo pelo envolvimento no nervo mediano ou por artropatia neuropática de Charcot.

Neoplasias

As manifestações articulares associadas a uma neoplasia podem ser causadas pelo envolvimento articular direto por células neoplásicas ou por manifestações a distância do sítio tumoral (manifestações paraneoplásicas).

Invasão tumoral das articulações

As neoplasias hematológicas são as mais envolvidas na invasão articular por células neoplásicas. A manifestação articular é representada por uma oligo ou monoartrite, geralmente de grandes articulações (joelho, ombros ou tornozelos) e assimétrica. A dor noturna é importante e de grande intensidade. O diagnóstico pode ser feito pela presença de células neoplásicas no líquido sinovial ou na biópsia da sinóvia.

Outra forma mais rara de invasão direta articular é a artrite carcinomatosa metastática. O carcinoma broncogênico é a causa mais comum, mas outras causas incluem: carcinoma de mama, próstata, rim, tireoide e cólon. A principal manifestação é a monoartrite de grande articulação. A punção articular geralmente revela um líquido hemorrágico, pouco inflamatório e podem ser identificadas células neoplásicas em alguns casos.

Manifestações articulares paraneoplásicas

Poliartrite carcinomatosa

A poliarterite carcinomatosa é uma poliartrite soronegativa que pode preceder o diagnóstico da neoplasia. Ela deve ser suspeitada quando um paciente apresentar artrite de início tardio, ser muito intensa e com rápida progressão, ser assimétrica e oligoarticular, acometer membros inferiores apenas, quando o fator reumatoide ou anticorpo antipeptídio citrulinado for negativo e o líquido sinovial é pouco inflamatório. A poliarterite carcinomatosa ocorre mais frequentemente em mulheres com neoplasia de mama e em homens com neoplasia de pulmão.

Sinovite simétrica remitente soronegativa com síndrome de edema depressível (RS3PE)

A sinovite simétrica remitente soronegativa com síndrome de edema depressível é caracterizada por artrite simétrica de pequenas articulações e edema de mãos e pés. A incidência de neoplasia associada a esta síndrome é bastante alta (54%) e pode ser tanto hematológica quanto de tumores sólidos. A resposta ao tratamento com corticosteroide é boa.

Osteoartropatia hipertrófica

A osteoartropatia hipertrófica é uma síndrome caracterizada por baqueteamento digital, proliferação periosteal e artralgias ou artrites. Está geralmente associada a neoplasias pulmonares. A expressão anormal do fator de crescimento vascular endotelial está envolvida na patogênese desta doença.

Síndrome da fasciite palmar-poliartrite

O desenvolvimento de poliarterite associada à fasciite palmar de rápida progressão com contraturas em flexão das mãos está geralmente associado à neoplasia de ovário. Foram relatados casos de associação com outras neoplasias, como gástrica, pancreática, de próstata e mama. Essa síndrome geralmente precede o diagnóstico do câncer e, portanto, mulheres que apresentam essa síndrome devem ser avaliadas por um ginecologista.

Síndrome da paniculite-artrite

Pacientes com neoplasia pancreática podem apresentar quadro de artrite associada a nódulos hiperemiados e dolorosos nos membros inferiores. Os nódulos mimetizam eritema nodoso no início, mas tendem a se liquefazerem e drenarem um material amarelado. A liberação anormal de lipases pancreáticas faz parte da patogênese desta doença.

Referências bibliográficas

1. Jacobs-Kosmin D, DeHoratius RJ. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. Curr Opin Rheumatol. 2005;17(1):64-9.
2. Cagliero E. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. Curr Rheumatol Rep. 2003;5(3):189-94.
3. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. Am J Med. 2003;114(9):753-7.
4. Arkkila PE, Gautier JF. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17(6):945-70.
5. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. Br J Sports Med. 2003;37;30-5.
6. Ramos-Remus C, Sahagun RM, Perla-Navarro AV. Endocrine disorders and musculoskeletal diseases. Curr Opin Rheumatol. 1996;8(1):77-84.
7. Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;59(2):162-7.
8. Liote F, Orcel P. Osteoarticular disorders of endocrine origin. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000;14(2):251-76.
9. McLean RM, Podell DN. Bone and joint manifestations of hypothyroidism. Semin Arthritis Rheum. 1995;24(4):282-90.
10. Bardin T. Musculoskeletal manifestations of chronic renal failure. Curr Opin Rheumatol. 2003;15(1):48-54.
11. Colao A, Pivonello R, Scarpa R, Vallone G, Ruosi C, Lombardi G. The acromegalic arthropathy. J Endocrinol Invest. 2005;28(8 Suppl):24-31.
12. Barkan AL. Acromegalic arthropathy. Pituitary. 2001;4(4):263-4.
13. Lacks S, Jacobs RP. Acromegalic arthropathy: a reversible rheumatic disease. J Rheumatol. 1986;13(3):634-6.
14. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gorden P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long-term follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf). 1988;28(5):515-24.
15. Layton MW, Fudman EJ, Barkan A, Braunstein EM, Fox IH. Acromegalic arthropathy. Characteristics and response to therapy. Arthritis Rheum. 1988;31(8):1022-7.
16. Ohno S, Ishigatsubo Y. The incidence of Lofgren's syndrome in Japanese: the number of patients affected, number of patients diagnosed and number of cases reported. Intern Med. 2006;45(12):745-6.
17. Anandacoomarasamy A, Peduto A, Howe G, Manolios N, Spencer D. Magnetic resonance imaging in Löfgren's syndrome: demonstration of periarthritis. Clin Rheumatol. 2007;26(4):572-5.
18. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. Am J Med. 1999;107(3):240-5.
19. Schumacher HR. Haemochromatosis. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 2000;14(2):277-84.
20. Von Kempis J. Arthropathy in hereditary hemochomatosis. Curr Opin Rheumatol. 2001;13:80-3.
21. Hazenberg BPC, van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 1994;8:661-90.
22. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(1):44-9.

28 Avaliação Laboratorial das Doenças Reumatológicas

Vilma dos Santos Trindade Viana
Sandra Gofinet Pasoto
Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

SUMÁRIO

Introdução

A análise laboratorial das doenças reumatológicas tem relevância no auxílio diagnóstico, no prognóstico e, em alguns casos, no monitoramento da eficácia terapêutica nos pacientes. As metodologias laboratoriais disponíveis têm permitido a análise de amostras de fluidos biológicos em geral (soro, líquido sinovial, líquido cefalorraquidiano [LCR], urina), evidenciando a diversidade do padrão de resposta inflamatória ou imunológica associada ao comprometimento de um determinado órgão, tecido ou sistema numa mesma patologia.

Duas vertentes de investigação laboratorial mais comumente utilizadas nas doenças reumatológicas incluem:

1. Monitoração de alterações quantitativas e qualitativas dos mediadores de processo inflamatório agudo, particularmente velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) que, embora possam ocorrer em várias condições clínicas, apresentam relevância no seguimento do curso clínico e na avaliação da eficácia terapêutica de algumas dessas doenças reumatológicas.

2. Pesquisa da presença e níveis sorológicos de fatores humorais da resposta imunológica, como os autoanticorpos, com importância no auxílio diagnóstico, acompanhamento clínico e/ou prognóstico da doença, bem como na determinação de componentes do complemento (C3 e C4). Além disso, a investigação inclui a avaliação do envolvimento de órgãos de acordo com a suspeita clínica[1] (Figura 1).

Monitoração do processo inflamatório

A resposta inflamatória aguda, desencadeada por lesão tecidual, infecção, inflamação e neoplasia, caracteriza-se pelo aumento rápido dos níveis plasmáticos de um grupo bastante heterogêneo de proteínas (proteínas de fase aguda) e tanto sua magnitude como as características refletem a existência e o grau de processo inflamatório tecidual. O aumento na síntese dessas proteínas, principalmente pelos hepatócitos, é induzido por citocinas, IL-1, fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e IL-6 geradas no sítio do processo inflamatório. A avaliação laboratorial de alterações nos níveis séricos/plasmáticos dessas proteínas de fase aguda tem grande valor no monitoramento da resposta inflamatória em determinadas doenças reumatológicas. No entanto, tais alterações são frequentemente observadas em várias outras condições clínicas, como infecções (tuberculose, pneumonia, faringite). Assim, resultados alterados sugerem fortemente o desenvolvimento de uma resposta inflamatória, mas não indicam sua causa, qual órgão ou tecido está sendo comprometido nem implicam valor preditivo de doença reumatológica[1].

Velocidade de hemossedimentação

Um dos indicadores da resposta inflamatória de fase aguda comumente utilizado no monitoramento de processos inflamatórios e no seguimento terapêutico é a velocidade de sedimentação de eritrócitos (milímetros/hora) de amostra de sangue coletada a fresco num tubo de en-

Suspeita clínica de DDTC

Avaliação de acordo com a suspeita clínica

Avaliação da resposta autoimune

Avaliação do processo inflamatório agudo

Avaliação do envolvimento de orgãos-alvo

Rastreamento sorológico inicial de autoanticorpos: FAN

VHS
PCR

Auxílio diagnóstico
Identificar autoanticorpos marcadores (específicos) de doença e/ou outros
Ex. LES: anti-dsDNA, anti-Sm

Acompanhamento
Identificar e determinar níveis séricos de autoanticorpos associados à atividade clínica
Ex. LES: anti-dsDNA, anti-P rib

Diagnóstico e acompanhamento
Complemento
Ex. LES: atividade hemolítica níveis C3/C4

Figura 1. Investigação laboratorial para pacientes com suspeita de doença reumatológica.
DDTC = doença difusa do tecido conjuntivo; FAN = fator antinuclear; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C reativa; dsDNA = DNA de hélice dupla.

saio graduado e com dimensões-padrão. Os valores normais são de 0 a 15 mm/h em jovens do sexo masculino, até 20 mm/h no sexo feminino e até 30 mm/h em indivíduos idosos. No entanto, deve-se considerar que outros fatores, como alterações na forma e/ou no tamanho ou ainda na concentração das hemácias (anisocitose, microcitose, esferocitose, anemia e policitemia, entre outros), casos de hipergamaglobulinemia, síndrome nefrótica, gravidez e mulheres que fazem uso de contraceptivos orais, podem comprometer ou promover valores aumentados de VHS. Embora seja uma avaliação inespecífica, esse teste é bastante sensível, de baixo custo e de fácil execução, além de refletir indiretamente a alteração na concentração de proteínas de fase aguda durante a resposta inflamatória. De fato, a hemossedimentação mais rápida resulta principalmente do aumento na concentração de proteínas plasmáticas sintetizadas pelo fígado durante a fase aguda do processo inflamatório, particularmente aquelas com forma molecular assimétrica, como o fibrinogênio. Assim, elevação discreta dos níveis plasmáticos dessas moléculas assimétricas leva ao aumento significativo da VHS. Já aumento maior nas concentrações de proteínas moderadamente assimétricas, como as imunoglobulinas e outras proteínas de fase aguda, é necessário para o aumento da VHS.

Significado clínico em reumatologia

A determinação da VHS tem um valor relativo no acompanhamento do processo inflamatório, assim como da resposta terapêutica na artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e espondiloartropatias. A elevação do VHS nesses casos pode indicar não resposta terapêutica ou recaída. A VHS apresenta-se elevada na maioria das vasculites sistêmicas, mas apresenta valor dentro da faixa de normalidade na púrpura de Henoch-Schönlein, tromboangeíte obliterante e angeíte isolada do sistema nervoso central. Além disso, esse exame é particularmente útil no diagnóstico e no acompanhamento da arterite de células gigantes ou temporal e polimialgia reumática, em que a maioria dos pacientes apresenta valores muito elevados de VHS durante a atividade de doença, frequentemente acima de 100 mm/1ª hora.

Proteína C reativa

A PCR, produzida no fígado, é reconhecida como o protótipo do marcador inflamatório com objetivos clínicos de monitoramento de doenças infecciosas e inflamatórias crônicas autoimunes. Os níveis plasmáticos de PCR se elevam mais rapidamente que as proteínas envolvidas no aumento do VHS e podem atingir valores 1.000 a 10.000 vezes superiores ao valor basal já nas primeiras 6 horas que se seguem a um estímulo inflamatório grave. Tem meia-vida plasmática em torno de 19 horas e a concentração plasmática cai rapidamente quando o estímulo inflamatório cessa. Tal rapidez e magnitude dessa resposta contribuem para atribuir um papel fisiológico importante à PCR na fase aguda da inflamação. A determinação dos seus níveis séricos/plasmáticos é feita por nefelometria, podendo ser realizada com amostra de soro estoca-

do, o que representa uma vantagem em relação ao teste do VHS. A faixa de normalidade dos níveis séricos de PCR é difícil de ser estabelecida, visto que essa proteína é altamente sensível a pequenos estímulos de dano celular, como gengivites, infecções subclínicas ou ainda em determinadas condições, como gravidez, viroses ou exercício físico intenso, mas pode ser considerado até 0,1 mg/dL. Nos processos inflamatórios comuns (p. ex., gengivites), os valores de PCR se encontram até 1 mg/dL. Já nos processos inflamatórios sistêmicos e nas infecções bacterianas, os valores observados são superiores a 5 a 10 mg/dL e na sepse, 20 mg/dL. O desenvolvimento de metodologia automatizada de alta sensibilidade possibilitou a determinação dos níveis séricos de PCR com limiar de detecção de 0,02 mg/dL (*high sensitivity CRP* – hsPCR).

Interpretação

O aumento rápido dos níveis de PCR após o estímulo inflamatório agudo, infeccioso ou traumático reflete o estado atual do paciente com maior precisão do que a VHS. Tanto a concentração sérica como a duração dessa resposta exibem uma correlação bastante estreita com o grau de lesão tecidual. Dessa maneira, em lesões graves agudas, os valores de PCR atingem com frequência níveis até 1.000 vezes o valor basal. Entretanto, elevações persistentes podem ocorrer nas doenças neoplásicas e, principalmente, naquelas inflamatórias crônicas, como tuberculose pulmonar e artrite reumatoide. Nos quadros de infecção, os níveis de PCR podem discriminar processos infecciosos de origem bacteriana, nos quais se apresentam bastante elevados, daqueles de origem viral, cujas alterações são menos intensas. No que concerne ao hsPCR, há fortes evidências de que a presença de níveis de hsPCR circulantes modesta e cronicamente elevados em indivíduos aparentemente saudáveis constitui-se num marcador de alto risco de doença cardiovascular e de valor preditivo de eventos aterotrombóticos. Quanto maior o valor de hsCRP, mais alto é o risco e, dessa forma, para avaliação de risco cardiovascular, classifica-se como risco alto (PCR com valores superiores a 0,3 mg/dL), risco médio (0,1 a 0,3 mg/dL) e risco baixo (valores inferiores a 0,1 mg/dL). A avaliação complementar envolve a determinação concomitante dos níveis séricos de colesterol total, HDL e LDL em indivíduos aparentemente sadios e avaliação de ausência de processos inflamatórios sistêmicos.

Significado clínico em reumatologia

Esse teste é extremamente útil no acompanhamento da atividade de doença e eficiência terapêutica das manifestações sistêmicas inflamatórias da febre reumática (a coreia e o eritema *marginatum* são, no entanto, exceções). Na doença de Behçet, na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante ativas, é observado aumento apenas moderado de PCR (2 a 4 mg/dL) com boa correlação com a atividade da doença. Similarmente, a avaliação dos níveis séricos de PCR é de grande valor no seguimento do quadro de gota aguda, vasculites sistêmicas e artrite idiopática juvenil (sistêmica ou poliarticular). Em contraste, no LES e na esclerose sistêmica (ES), os níveis de PCR são, em geral, baixos e, na vigência de aumentos significativos, auxilia no diagnóstico diferencial quando da ocorrência concomitante de quadro infeccioso. Por outro lado, na doença de Still do adulto, a síntese de PCR pode estar substancialmente elevada (> 20 mg/dL), e na doença mista do tecido conjuntivo, particularmente na vigência de artrite, seus níveis podem estar moderadamente alterados.

Eletroforese de proteínas

O aumento nos níveis de determinadas frações proteicas como resposta a um processo inflamatório agudo ou crônico pode ser evidenciado pela análise eletroforética de fluidos biológicos, como o soro. O fracionamento eletroforético das proteínas do soro ou plasma é representado por cinco frações proteicas principais na seguinte sequência: albumina, alfa-1-globulinas, alfa-2-globulinas, betaglobulinas e gamaglobulinas. Essa análise tem importância na determinação do perfil das frações de albumina e das gamaglobulinas, assim como das alterações nos níveis séricos de algumas proteínas de fase aguda que migram preferencialmente nas regiões alfa-1 e alfa-2-globulinas. Dessa maneira, o aumento na concentração dessas duas últimas frações é evidenciado em processos inflamatórios, infecciosos e imunológicos. Já as alterações nos níveis séricos de albumina podem ocorrer em processos inflamatórios crônicos, e níveis baixos estão associados ao acometimento renal, como ocorre em alguns casos de nefrite lúpica. A elevação policlonal das gamaglobulinas é altamente sugestiva da existência de um processo imunológico crônico. A importância desse teste, no entanto, reside na sua potencialidade de auxílio diagnóstico diferencial de paraproteinemias, que algumas vezes se apresentam com quadro clínico sugestivo de doença reumatológica. No mieloma múltiplo, em geral, o perfil eletroforético mostra um pico único e marcante na região das gamaglobulinas, representando a síntese de imunoglobulina monoclonal.

Análise da resposta humoral autoimune nas doenças reumatológicas

Considerações gerais sobre os autoanticorpos

As doenças reumatológicas autoimunes caracterizam-se pela presença de um painel de autoanticorpos de alta afinidade e com amplo espectro de especificidade antigênica[2-4]. Os antígenos-alvo são, em geral, constituintes nucleares ou citoplasmáticos, de distribuição ubíqua no organismo, com função biológica relevante no ciclo celular, na transcrição e na síntese proteica e altamente conservados nas espécies.

Alguns dos autoanticorpos são de grande relevância no auxílio diagnóstico das doenças difusas do tecido conectivo (DDTC), fazendo parte dos critérios de diagnós-

tico e/ou classificação dessas doenças. Incluem-se nesse grupo: anticorpos anti-dsDNA ou anti-DNA nativo ou, ainda, de dupla hélice; anticorpos anti-Sm e antiproteína P ribossômica (anti-P rib) no LES; anticitoplasma de neutrófilo padrão clássico na imunofluorescência (C-ANCA), com especificidade à antiproteinase 3 (PR3-ANCA) nas vasculites associadas ao ANCA, particularmente a granulomatose com poliangiíte ou GPA (denominada anteriormente de granulomatose de Wegener); anticorpos anti-Jo-1, ou histidil-RNA sintetase (t-RNA), na polimiosite inflamatória idiopática (PM); antitopoisomerase I ou Scl-70 na esclerose sistêmica (SSc); antipeptídio cíclico citrulinado (anti-CCP) na AR, anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (LAC) e anti-beta-2-glicoproteína I (aβ2GPI) na síndrome antifosfolípide[5-13].

Além do valor diagnóstico, a pesquisa de alguns dos autoanticorpos é útil também no acompanhamento clínico do paciente já que, nesses casos, alterações nos níveis séricos podem ser evidenciadas previamente ou durante episódios de atividade da doença ou manifestação clínica. Como exemplo, os títulos séricos dos anticorpos anti-dsDNA, que se mostram associados ao quadro de nefrite lúpica; anti-P rib, cujos níveis séricos aumentados se correlacionam ao desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos do LES; anti-Ro/SS-A e/ou anti-La/SS-B e manifestação cutânea transitória na síndrome do lúpus neonatal[5-7]; anti-PR3-ANCA, cujos níveis séricos podem positivar ou aumentar com atividade da GPA.

No contexto de prognóstico, os anticorpos anti-Jo-1 na polimiosite (PM) sugerem o envolvimento pulmonar mais grave, e o anti-CCP, um quadro mais erosivo da AR[10].

Ressaltam-se, ainda, as recentes e cumulativas evidências que têm creditado a alguns autoanticorpos o valor preditivo de doença, ou seja, podem ser detectados em indivíduos assintomáticos e aparentemente sadios anos antes do aparecimento dos sintomas iniciais e da determinação do diagnóstico clínico. Os anticorpos para a ribonucleoproteína Sm e para a molécula de dsDNA podem ser incluídos nessa categoria[14].

Pesquisa de autoanticorpos

A pesquisa dos autoanticorpos na suspeita de uma DDTC, em geral, se inicia com uma triagem para detecção de fatores antinucleares (FAN) ou anticorpos antinucleares (ANA)[2,3,15]. A pesquisa do FAN/ANA é comumente feita pelo método de imunofluorescência indireta (IFI), utilizando-se como substrato antigênico células humanas isoladas, linhagem celular HEp-2 de carcinoma do epitélio laríngeo. Este é o método padrão-ouro no rastreamento inicial de autoanticorpos, e sua padronização segue os critérios estabelecidos pelo IV Consenso Brasileiro para Pesquisa de Anticorpos Antinucleares em Células HEp-2[16]. A interpretação da reatividade do FAN baseia-se na marcação fluorescente dos diferentes compartimentos e/ou organelas intracelulares em células em intérfase ou em divisão observada ao microscópio de fluorescência. Para a maioria dos padrões, é necessária a confirmação da reatividade antigênica dos anticorpos por um método específico.

Padrões de reatividade do FAN/ANA

Os padrões de reatividade do FAN/ANA observados pela técnica de IFI em células HEp-2 e mais comumente relatados nas doenças reumatológicas são descritos a seguir (Figura 2).

Fluorescência nuclear

1) Padrão nuclear homogêneo: esse padrão de reatividade está associado à presença dos anticorpos anti-dsDNA no LES, anti-histonas (H1, H2A, H2B, H3 e H4) no lúpus induzido por droga e no LES idiopático, AR e artrite idiopática juvenil; e anticromatina ou antinucleossomo (complexo DNA/histona) no LES (Figura 2A).

2) Padrão nuclear pontilhado grosso: esse padrão sugere a presença de anticorpos anti-RNP na doença mista do tecido conjuntivo ou LES e/ou anticorpos anti-Sm, marcador sorológico do LES (Figura 2B).

3) Padrão nuclear pontilhado fino: está associado aos anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B no LES, lúpus neonatal, síndrome de Sjögren primária, lúpus cutâneo subagudo, esclerose sistêmica, dentre outras (Figura 2C).

4) Padrão nuclear pontilhado fino denso (PFD): está relacionado aos anticorpos para a proteína *lens epithelium-derived growth factor p75* (LEDGF/p75). Ocorre geralmente em altos títulos, sendo detectado em doenças não reumatológicas, bem como em cerca de 30% dos indivíduos saudáveis, caracterizando-o como de baixo valor diagnóstico[17] (Figura 2D).

5) Padrão nuclear centromérico: nas células em divisão, observa-se o alinhamento dessa marcação na placa metafásica. Esse é um dos raros casos em que a imunofluorescência indireta é o método de escolha para a detecção desses anticorpos específicos associados à forma limitada da esclerose sistêmica, sem a necessidade de caracterização antigênica adicional (Figura 2E).

Fluorescência nucleolar

O padrão nucleolar isolado está mais frequentemente relacionado à presença de autoanticorpos comuns na esclerose sistêmica difusa. A análise morfológica desse padrão permite sua classificação em homogêneo, associado principalmente ao anticorpo anti-To/Th; aglomerado, relacionado ao anticorpo antifibrilarina ou U3-RNP (Figura 2F); e nucleolar pontilhado, relacionado ao anticorpo anti-NOR 90 e anti-RNA polimerase I (RNApol I).

Fluorescência citoplasmática

Os padrões de marcação citoplasmáticos são bastante heterogêneos: fibrilares, pontilhados e anéis e bastões. Os padrões fibrilares são mais comumente observados em hepatopatias (hepatites autoimunes) e estão associados com anticorpos antiproteínas do citoesqueleto. Já os

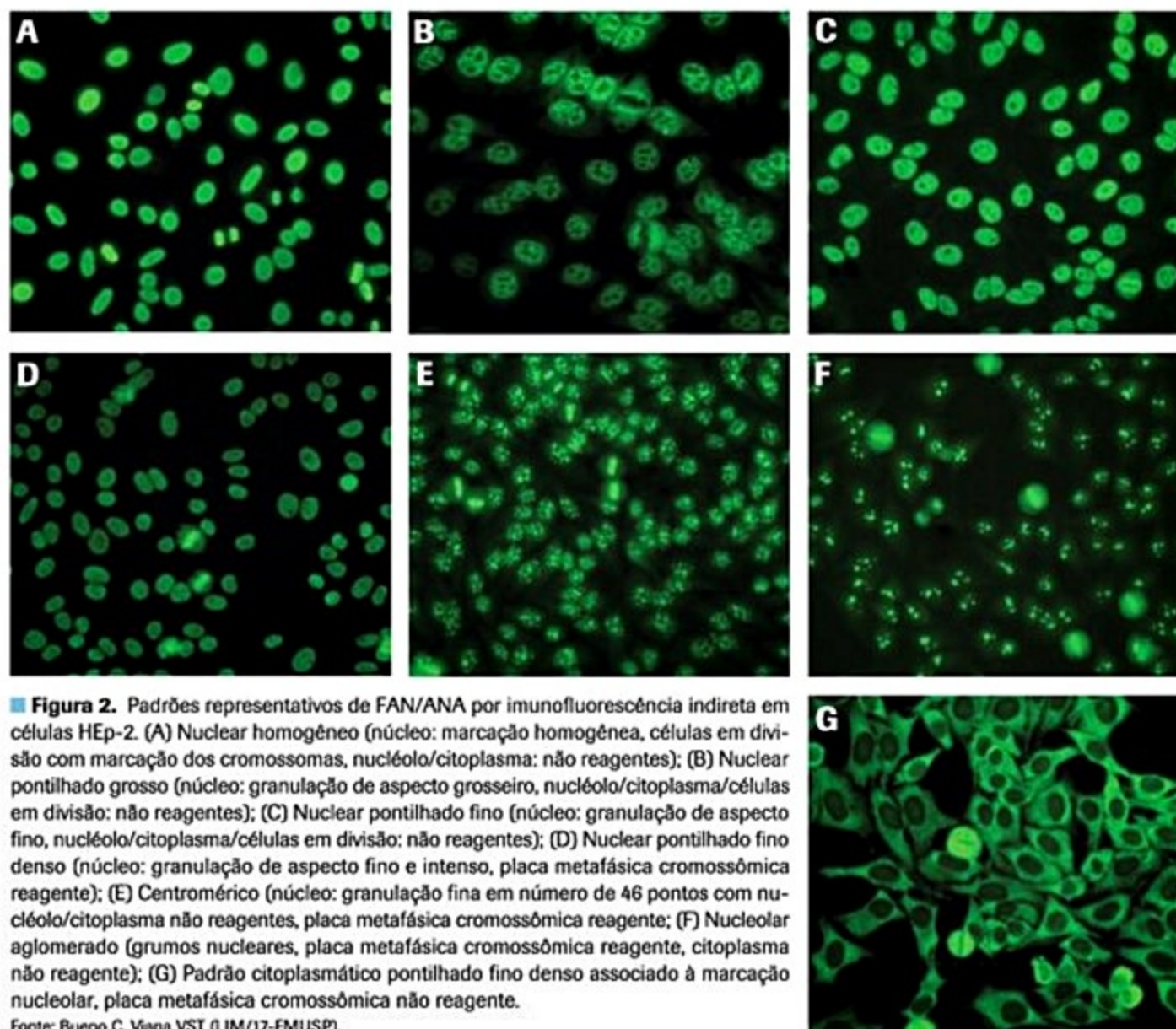



Figura 2. Padrões representativos de FAN/ANA por imunofluorescência indireta em células HEp-2. (A) Nuclear homogêneo (núcleo: marcação homogênea, células em divisão com marcação dos cromossomas, nucléolo/citoplasma: não reagentes); (B) Nuclear pontilhado grosso (núcleo: granulação de aspecto grosseiro, nucléolo/citoplasma/células em divisão: não reagentes); (C) Nuclear pontilhado fino (núcleo: granulação de aspecto fino, nucléolo/citoplasma/células em divisão: não reagentes); (D) Nuclear pontilhado fino denso (núcleo: granulação de aspecto fino e intenso, placa metafásica cromossômica reagente); (E) Centromérico (núcleo: granulação fina em número de 46 pontos com nucléolo/citoplasma não reagentes, placa metafásica cromossômica reagente; (F) Nucleolar aglomerado (grumos nucleares, placa metafásica cromossômica reagente, citoplasma não reagente); (G) Padrão citoplasmático pontilhado fino denso associado à marcação nucleolar, placa metafásica cromossômica não reagente.
Fonte: Bueno C, Viana VST (LIM/17-FMUSP).

padrões pontilhados mostram-se associados às doenças reumatológicas e incluem: pontilhado fino denso com marcação eventual do nucléolo concomitantemente (padrão misto), o qual é característico da presença de anticorpos antiproteína P ribossômica no LES (Figura 2G); pontilhado fino associado aos anticorpos anti-Jo-1 na polimiosite no adulto.

Significado clínico do FAN em reumatologia

A pesquisa do FAN é um teste de rastreamento inicial de baixa especificidade para as doenças reumatológicas, com exceção do padrão centromérico associado à esclerose sistêmica limitada. A presença de fatores antinucleares também pode ser evidenciada em outras condições clínicas. Nesse grupo, incluem-se tanto as doenças infecciosas e neoplásicas quanto pacientes sob uso de determinadas medicações como hidralazina, procainamida, isoniazida e de terapia biológica, como anticorpos quiméricos anti-TNF-alfa[18,19]. O teste tem uma frequência de positividade bastante variável nas diferentes DDTC (Tabela 1).

O resultado positivo do FAN requer obrigatoriamente, segundo a suspeita clínica, a análise subsequente de caracterização da especificidade antigênica dos anticorpos associados a doenças reumatológicas autoimunes, como anti-dsDNA, anti-histonas e antiproteína P ribossômica, e anticorpos dirigidos a antígenos nucleares solúveis, como anti-Sm, anti-U1snRNP, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Scl-70 e anti-Jo-1 (Tabela 1, Quadro 1 e Figura 3). Nos casos de FAN negativo, a análise de anticorpos antinucleares específicos deve ser feita somente nos casos de manifestações clínicas de DDTC autoimune, que inclui particularmente a síndrome de Sjögren e a polimiosite.

Caracterização da especificidade dos fatores antinucleares e associações clínicas (Tabela 1)

A identificação da especificidade antigênica do FAN nas doenças reumatológicas autoimunes tem sido conduzida na rotina por testes como imunofluorescência

Tabela 1. Autoanticorpos nas doenças reumatológicas: especificidade antigênica, frequência e sua especificidade para a doença

Doença	**Autoanticorpos**		
	Especificidade antigênica	**Positividade (%)**	**Especificidade para a doença**
Lúpus eritematoso sistêmico	dsDNA	50-75; 67-91; 3-17[a]	
	Sm	20-30	Alta
	Proteína P ribossômica	10	
	Cromatina	75-88[b]	
	U1 snRNP	30-40	
	Ro/SS-A e La/SS-B	35 e 15	Baixa
	Histona	30-70	
	Cardiolipina	35	
Síndrome do lúpus neonatal	Ro/SS-A	> 95	Alta
	La/SS-B	90	
Esclerose sistêmica forma difusa	Scl-70	20-60	Alta
Esclerose sistêmica forma limitada	Centrômero (CENP-B)	80-35	Alta
Polimiosite	Jo-1	30-70	Alta
Síndrome de Sjögren	Ro/SS-A	60	Moderada
	La/SS-B	20-40	Alta
Doença mista do tecido conjuntivo	U1 snRNPd[c]	> 95	Alta
Lúpus induzido por droga	Histonae[d]	100	Baixa
Artrite reumatoide	Fator reumatoide IgM	60-80	Baixa
	CCP	41-81; 70-90; 35-50[e]	Alta
Granulomatose com poliangeíte (granulomatose de Wegener)	PR3-ANCA[f]	50-70	Alta
Síndrome antifosfolípide	Cardiolipina	88	Alta
	Anticoagulante lúpico	54	Alta

[a] Frequência de anticorpos anti-dsDNA em pacientes com LES em geral, com LES ativo e LES inativo, respectivamente. [b] Frequência de anticorpos anticromatina em pacientes com LES em geral. [c] Anticorpo *anti-small nuclear ribonucleoprotein* quando isolado e em altos títulos. [d] Anticorpos anti-histonas em altos títulos. [e] Frequência de anticorpos antipeptídio cíclico citrulinado (CCP) em pacientes com artrite reumatoide inicial, com e sem fator reumatoide IgM, respectivamente.
[f] PR3-ANCA: anticorpos anticitoplasma de neutrófilo específicos para a proteinase 3.

Quadro 1. Autoanticorpos marcadores de doenças reumatológicas autoimunes: associações clínicas

Doença	**Autoanticorpos marcadores de doença**	**Associação clínica**
Lúpus eritematoso sistêmico	Anti-dsDNA, cromatina Antiproteína P ribossômica Anti-Sm	Atividade de doença, nefrite lúpica Quadro neuropsiquiátrico, nefrite Não estabelecida
Granulomatose com poliangeíte (GPA) (granulomatose de Wegener)	C-ANCA	Atividade de doença
Esclerose sistêmica forma difusa	Anti-Scl-70	Fibrose pulmonar, pele
Esclerose sistêmica forma limitada	Anticentrômero	Hipertensão pulmonar
Polimiosite	Anti-Jo-1	Síndrome antissintetase
Artrite reumatoide	Anti-CCP	Maior gravidade, envolvimento extra-articular
Doença mista do tecido conjuntivo	Anti-U1 snRNP (isolado e em altos títulos)	Não estabelecida
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	Anticardiolipina, anti-β-2GPI, anticoagulante lúpico	Trombose venosa e arterial, complicação obstétrica de repetição

C-ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilo padrão clássico; Scl-70: topoisomerase I; Jo-1: histidil-tRNA sintetase; CCP: peptídio cíclico citrulinado; U1 snRNP: *anti-small nuclear ribonucleoprotein*; β2GPI: beta-2-glicoproteína.

Manifestação clínica sugestiva
(artrite, *rash* cutâneo, disfunção renal, pleurite, pericardite, febre, citopenias, vasculite)

Pesquisa laboratorial
FAN
(IFI - HEp-2)

POSITIVO

NEGATIVO

Forte suspeita clínica:
Repetir a análise

Padrões de marcação celular

NUCLEAR

HOMOGÊNEO

dsDNA, histona, cromatina, outros

LES
LID
AR

PONTILHADO

FINO

Ro/SS-A
La/SS-B

LES
LN
SSj

GROSSO

U1snRNP

LES
DMTC
DMTC

Sm

LES

CITOPLASMÁTICO

PONTILHADO

FINO DENSO

Proteína P ribossômica

LES

FINO

Jo-1

MII

NUCLEOLAR

Scl-70, PM/Scl, RNA POL I, fibrilarina

SSc
PM/SSc

CENTROMÉRICO

CENP A, B, C

CREST

Figura 3. Auxílio diagnóstico de doença reumatológica autoimune: pesquisa de autoanticorpos.

LES = lúpus eritematoso sistêmico; LID = lúpus induzido por droga = AR: artrite reumatoide; LN = lúpus neonatal; DMTC = doença mista do tecido conjuntivo; MII = miopatias inflamatórias idiopáticas; SSc = esclerose sistêmica; PM/SSc = síndrome de sobreposição polimiosite/esclerose sistêmica; CREST = forma localizada da esclerose sistêmica.

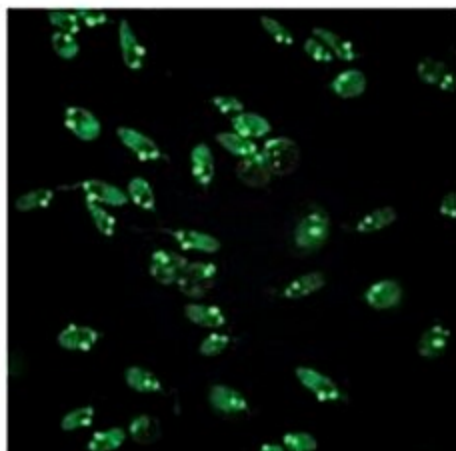



Figura 4. Padrão de imunofluorescência em *Crithidia luciliae* associado à presença de autoanticorpos antidsDNA.
Fonte: Marcelino E, Viana VST (LIM/17-FMUSP).

indireta e técnicas de imunodifusão dupla em gel, contraimunoeletroforese, hemaglutinação passiva e *immunoblotting*. Além disso, o teste de imunoensaio enzimático (ELISA) tem sido empregado com maior frequência, porém deve ser avaliado com muita cautela quando utilizado para auxílio diagnóstico, pois, apesar de ser um teste específico quando são utilizados antígenos purificados, recombinantes ou sintéticos como substrato, possui alta sensibilidade. Nesses casos, os testes positivos, principalmente quando em baixas concentrações ou quando não correlacionados adequadamente com a clínica do paciente, devem ser confirmados por metodologias mais específicas, como imunodifusão dupla em gel, contraimunoeletroforese ou *immunoblotting* para a maioria dos autoanticorpos e imunofluorescência indireta utilizando a *Crithidia luciliae* para a confirmação da presença do anticorpo anti-dsDNA[20].

Autoanticorpos anti-DNA nativo ou anti-dsDNA

Autoanticorpos anti-DNA dupla hélice (dsDNA) apresentam alta especificidade para o LES e, assim, sua detecção é de grande utilidade no auxílio diagnóstico dessa doença desde que avaliados por uma metodologia específica. A técnica de imunofluorescência indireta utilizando como substrato antigênico o hemoflagelado *Crithidia luciliae* (teste CLIF) (Figura 4) é o método de escolha para a detecção, pois apresenta alta especificidade. A técnica de ELISA pode ser utilizada para triagem e também para o acompanhamento longitudinal, pois é um método semiquantitativo com alta sensibilidade e baixa especificidade[20,21].

Significado clínico

Anticorpos anti-dsDNA são marcadores do LES e sua detecção é de grande auxílio no diagnóstico da doença, desde que tenham sido detectados por um teste de alta especificidade. Sua frequência está estimada em 50 a 75%, dependendo da atividade da doença e, na sua ausência, não exclui LES. Estão mais fortemente associados ao quadro de nefrite lúpica e seus níveis séricos variam no curso da doença. Estudos de seguimento longitudinal de pacientes com LES mostram que níveis séricos elevados de anticorpos anti-dsDNA precedem a atividade clínica e diminuem na remissão da doença.

Autoanticorpos antinucleossoma ou anticromatina

O método de escolha para a detecção dos anticorpos anticromatina/nucleossomais é a técnica de ELISA empregando complexo de DNA/histonas purificado.

Significado clínico

Os anticorpos anticromatina/nucleossoma são considerados marcadores sorológicos relevantes no auxílio diagnóstico do LES, sendo descrita a correlação entre atividade de doença medida pelo SLEDAI e os níveis séricos desses anticorpos. A frequência dos anticorpos antinucleossoma/cromatina no LES varia de 50 a 90% dependendo do grau de atividade clínica da doença; nos pacientes com lúpus induzido por droga (procainamida, quinidina e hidralazina), sua presença é praticamente universal. A detecção desses anticorpos tem interesse principalmente nos casos de ausência de anticorpos anti-dsDNA, sendo útil como marcador de risco aumentado de nefrite lúpica proliferativa classe IV[22,23].

Autoanticorpos anti-histonas

Esses anticorpos podem ser detectados por *immunoblotting* ou pela técnica de ELISA.

Significado clínico

O resultado positivo em altos títulos associado à ausência de outros anticorpos sugere fortemente o diagnóstico de lúpus induzido por droga, no qual a frequência desses anticorpos é quase universal (95%), no entanto, não descarta lúpus idiopático, que tem prevalência de 30 a 70% dependendo da atividade de doença. Os fármacos mais associados à presença de anticorpos anti-histonas são procainamida, hidralazina, isoniazida e D-penicilamina, sendo que a suspensão terapêutica leva ao desaparecimento do anticorpo e à remissão das manifestações clínicas. Anticorpos anti-histonas podem estar presentes também em outras doenças reumatológicas autoimunes numa frequência significativa variando de 5 a 50% na artrite reumatoide e na esclerose sistêmica, e em 20% na poli/dermatomiosite[2,3].

Autoanticorpos anti-Sm, U1-snRNP, Ro/SS-A, La/SS-B, Scl-70 e Jo-1

A reatividade dos anticorpos antinucleares a antígenos intracelulares que são extraíveis com solução fisiológica deve ser preferencialmente detectada por técnicas de alta especificidade, como imunodifusão dupla, contraimunoeletroforese em gel e *immunoblotting*, no contexto de auxílio dignóstico. O método de ELISA também pode ser utilizado, porém essa técnica tem que ser avaliada com cautela, pois possui alta sensibilidade e a especificidade é inferior às outras técnicas. O valor da detecção dos níveis

séricos dos autoanticorpos no seguimento clínico dos pacientes é muito baixo, visto que, ao contrário dos anticorpos anti-dsDNA e antiproteína P ribossômica, os títulos dos anticorpos anti-RNP, Sm, Ro/SS-A, La/SS-B, Scl-70 e Jo-1 não oscilam significativamente no curso das doenças reumatológicas.

Significado clínico

1. Anticorpos anti-Sm: são altamente específicos para o diagnóstico do LES, fazendo parte dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology* para a doença. Sua frequência está entre 20 e 30% e a presença não mostra associação com manifestações clínicas específicas do LES.
2. Anticorpos anti-U1snRNP: ocorrem em 30 a 40% dos pacientes com LES e em outras doenças reumatológicas autoimunes (SSc, SS). Na doença mista do tecido conjuntivo, os anticorpos anti-U1 snRNP estão presentes isoladamente em altos títulos, fazendo parte dos critérios diagnósticos da doença.
3. Anticorpos anti-Ro/SS-A: a prevalência dos anticorpos precipitantes anti-Ro/SS-A é de 60 a 75% na SS primária e de aproximadamente 35% no LES. Os níveis de anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B não parecem flutuar com a atividade do LES, como também no curso de outras doenças reumatológicas autoimunes. Na síndrome do lúpus neonatal, sua presença é universal (100%) e está associada ao quadro cutâneo transitório e de bloqueio cardíaco congênito na criança.
4. Anticorpos anti-La/SSB: apresentam alta especificidade de diagnóstico para a síndrome de Sjögren fazendo, portanto, parte do critério para a classificação dessa síndrome. Ocorrem na maioria das vezes concomitantemente aos anticorpos anti-Ro/SS-A e, muito raramente, são detectados de forma isolada. Nos casos de SS primária, os anticorpos anti-La/SS-B precipitantes aparecem em cerca de 10 a 40% dos pacientes. São encontrados também em 6 a 15% dos pacientes com LES. Na síndrome do lúpus neonatal, os anticorpos anti-La/SS-B, podem acompanhar os anticorpos anti-Ro/SS-A.
5. Anticorpos anti-Scl-70: são marcadores específicos da esclerose sistêmica, sendo encontrados em 20 a 60% dos pacientes com a forma difusa da doença e em 46 a 56% daqueles pacientes com comprometimento pulmonar.
6. Anticorpos anti-Jo-1: são marcadores sorológicos de um subgrupo de polimiosite inflamatória idiopática no adulto, particularmente em pacientes com quadro de doença pulmonar intersticial, fenômeno de Raynaud, "mãos de mecânico" e artralgia, denominada síndrome antissintetase. A positividade dos anticorpos anti-Jo-1 nos pacientes adultos com polimiosite varia entre 30 e 70%.

Autoanticorpos antiproteína P ribossômica

A detecção do anticorpo antiproteína P é feita por *immunoblotting* considerado o método padrão-ouro e, de modo alternativo, pela técnica de ELISA, o que possibilita a determinação dos níveis séricos, que podem flutuar durante o curso do LES.

Significado clínico

São marcadores sorológicos altamente específicos para o LES, sendo detectados em cerca de 10% desses pacientes, mas esta frequência encontra-se aumentada na doença ativa. Há forte correlação do anticorpo anti-P com distúrbios neuropsiquiátricos do lúpus, principalmente psicose e depressão grave. Outras associações clínicas do anticorpo antiproteína P ribossômica têm sido relatadas como hepatite crônica ativa (em crianças com lúpus juvenil) e glomerulonefrite membranosa no LES[7] (Quadro 1).

Outros autoanticorpos relevantes nas doenças reumatológicas

Anticorpos antifosfolípides (Tabela 1 e Quadro 1)

Incluem-se nesse grupo anticorpos que reagem com fosfolípides aniônicos (anticardiolipina – aCL), cofator beta-2-glicoproteína I (a-β-2GPI) e fatores da coagulação (anticoagulante lúpico – LAC). A pesquisa dos anticorpos aCL e a-β-2GPI de isotipos IgG, IgM na síndrome antifosfolípide, como também de atividade de LAC, faz parte dos critérios de classificação dessa doença[24]. O método de ELISA é utilizado para a detecção e a titulação dos anticorpos aCL e a-β-2GPI com alta sensibilidade e especificidade. A determinação da LAC no plasma é feita por meio de testes funcionais que avaliam o prolongamento do tempo de coagulação *in vitro* (tempo de tromboplastina parcial ativada ou TTPa).

Significado clínico

O resultado positivo em níveis moderados a altos auxília o diagnóstico da síndrome antifosfolípide, porém só é estabelecido após a confirmação da persistência dessa positividade em nova amostra de soro obtida após um intervalo de 12 semanas. Esse procedimento obrigatório exclui uma eventual reatividade aCL transitória associada a processos infecciosos ou ainda induzida pelo uso de determinados fármacos. Entre esses anticorpos antifosfolípides, a pesquisa de LAC tem maior valor preditivo para eventos subsequentes de trombose e complicações obstétricas[25]. Além disso, vários estudos têm demonstrado que os pacientes com tripla positividade (LAC/aCL/a-β-2GPI) são aqueles com maior risco de desenvolver eventos tromboembólicos venosos/arteriais e complicações obstétricas.

Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (Tabela 2)

As enzimas proteinase 3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO), distribuídas predominantemente nos grânulos azurófilos (primários) dos neutrófilos, são os principais antígenos-alvo para os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos ou ANCA. A imunofluorescência indireta, utilizando neutrófilos humanos isolados como substrato, é o método padronizado internacionalmente para a detecção desses anticorpos. Neste aspecto, dois padrões de fluorescência são observados (Figura 5): padrão citoplasmático

Tabela 2. Frequência dos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo em diferentes condições clínicas

Condição clínica	C-ANCA – PR3 (%)	P-ANCA – MPO (%)
Doenças reumatológicas autoimunes		
Granulomatose com poliangeíte (GPA) (granulomatose de Wegener)	66-90	24
Poliangeíte microscópica	24	58
Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (síndrome de Churg-Strauss)	< 5	50
Glomerulonefrite crescêntica idiopática	30	64
Artrite reumatoide	-	20-30 (não MPO)
Doenças inflamatórias intestinais autoimunes		
Retocolite ulcerativa	-	60-80 (não MPO)
Doença de Crohn	-	15-20 (não MPO)

C-ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilo padrão clássico; P-ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilo padrão perinuclear; PR3: proteinase 3; MPO: mieloperoxidase.

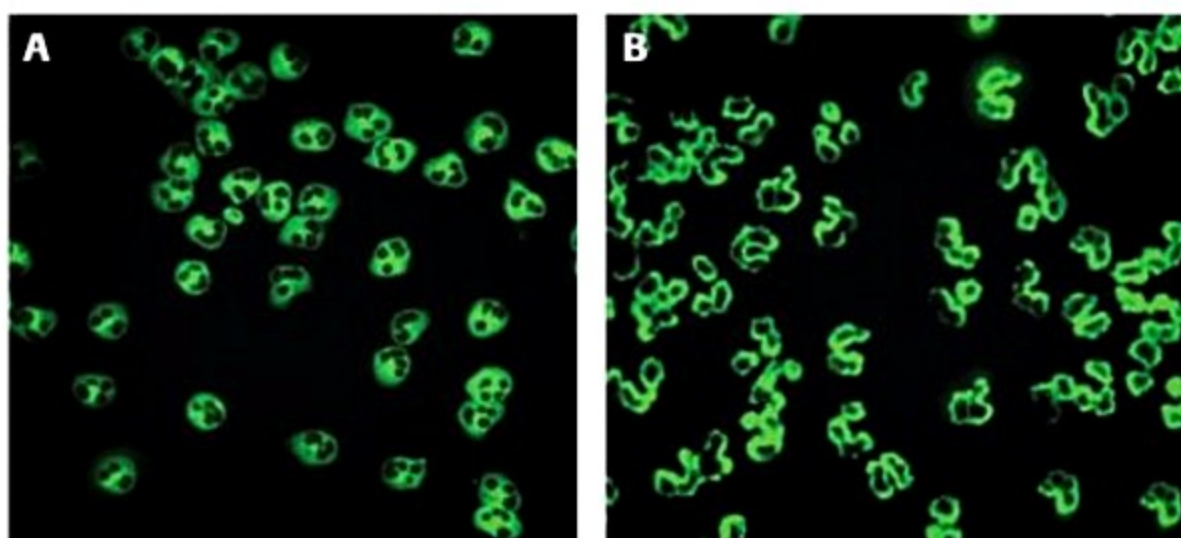



Figura 5. Padrões de imunofluorescência dos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). (A) Padrão citoplasmático clássico (C-ANCA); (B) Padrão perinuclear (P-ANCA).
Fonte: Bueno C, Viana VST (LIM/17-FMUSP).

ou C-ANCA, que é sugestivo da presença de anticorpos antiproteinase 3, e padrão perinuclear ou P-ANCA, que é representativo de anticorpos com especificidade para mieloperoxidase (MPO) (Figuras 5A e B). Esse último padrão também pode ser decorrente da presença de um grupo de anticorpos com amplo espectro de especificidade para outros componentes dos grânulos como elastase, lactoferrina, BPI (*bacterial/permeability increasing protein*), alfaenolase[8,9].

Significado clínico

A especificidade do teste para a granulomatose com polangeíte (GPA) é de 98%, e a sensibilidade de 70 a 90%. Além disso, existe boa correlação entre os níveis séricos de C-ANCA e a atividade clínica da GPA. Já as apresentações clínicas mais associadas ao MPO/P-ANCA incluem a poliangeíte microscópica, a granulomatose eosinofílica com poliangeíte (anteriormente denominada vasculite de Churg-Strauss) e a glomerulonefrite crescente necrosante idiopática (Tabela 2). Por outro lado, P-ANCA com outras especificidades é mais comum nas doenças inflamatórias crônicas, como retocolite ulcerativa idiopática, doença de Crohn e artrite reumatoide. Existem ainda evidências de que a produção de P-ANCA (MPO, catepsina, elastase, lactoferrina) possa ser induzida por agentes, como propiltiouracil, amplamente utilizado no tratamento do hipertireoidismo[8,9].

Anticorpos antipeptídios cíclicos citrulinados (Tabela 1 e Quadro 1)

A procura de potenciais marcadores sorológicos para a artrite reumatoide levou à descrição de anticorpos específicos para a proteína filagrina expressa em células epiteliais diferenciadas. O epítopo alvo dessa proteína corresponde à versão citrulinada da arginina (resíduos arginina deaminados). A técnica de escolha para detecção desses anticorpos é o teste de ELISA, que emprega peptídios citrulinados sintéticos (CCP).

Significado clínico

Os anticorpos anti-CCP estão presentes em 50 a 75% dos pacientes com AR com alta especificidade (90 a 95%)

para a doença, sendo rararamente encontrados em indivíduos saudáveis e naqueles com outras patologias reumatológicas ou doenças infecciosas. Até o momento, esse teste é o de escolha em pacientes com poliartrite não diagnosticada, e a detecção na prática laboratorial de fator reumatoide (FR) associada à de anti-CCP aumenta o valor preditivo positivo para a AR (especificidade de 99,5%). Além disso, a relevância do anticorpo anti-CCP parece residir no seu valor diagnóstico, especialmente nos pacientes FR negativos[12,13], identificando os pacientes com quadro inicial de AR, nos quais a prevalência é de 25 a 50%, e também como preditivo de progressão radiográfica mais rápida e grave da doença[26].

Fator reumatoide (Tabela 3)

FR são imunoglobulinas dos isotipos G, M e A com especificidade para epítopos da região constante da cadeia pesada, porção Fc, da molécula de IgG autóloga. Entre os métodos descritos para a determinação de FR no soro, incluem-se: nefelometria, ELISA e aglutinação passiva tanto de hemácias sensibilizadas com IgG de coelho (técnica de Waaler-Rose) como de partículas de látex ou bentonita cobertas com IgG humana agregada (técnica de Singer e Plotz).

Significado clínico

O diagnóstico da AR é essencialmente clínico e radiológico e, dessa forma, a presença de FR não constitui um fator de confirmação de AR e a ausência não exclui a doença. FR de isotipo IgM é positivo em 70 a 80% dos pacientes com AR estabelecida. A sensibilidade e a especificidade do teste de FR IgM para a AR são dependentes do seu título: FR em títulos baixos a altos apresenta sensibilidade e especificidade de 78 e 81%, respectivamente. Já FR em títulos altos apresenta menor sensibilidade (13%), porém maior especificidade para a doença (98%)[27,28]. Além disso, os relatos clínicos apontam forte correlação entre título de FR, gravidade da doença e envolvimento extra-articular, embora não pareça ser relevante no monitoramento da atividade de doença. Assim, pacientes com manifestações extra-articulares (nódulos, pleurite, pericardite, episclerite, úlceras e vasculite) apresentam, com frequência, títulos bastante elevados de FR. No entanto, FR é detectado também em outras doenças reumatológicas, como síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, doença mista do tecido conjuntivo e crioglobulinemias, enquanto em outras doenças, como o LES, os níveis são geralmente mais baixos. A positividade de FR em baixos títulos não tem significado clínico, já que pode ser detectada em 2 a 10% dos indivíduos adultos saudáveis com menos de 60 anos e numa maior frequência em idosos (Tabela 3). A pesquisa desse autoanticorpo também revela positividade em doenças infecciosas virais, parasitárias e bacterianas.

Tabela 3. Frequência de fator reumatoide IgM em diversas condições clínicas

Condição clínica	Fator reumatoide IgM (%)
Artrite reumatoide	75-90
Artrite idiopática juvenil	5-20
Síndrome de Sjögren primária	75-90
Lúpus eritematoso sistêmico	15-35
Esclerose sistêmica	20-30
Doença mista do tecido conjuntivo	50-60
Crioglobulinemia mista	90-100
Infecções crônicas	10-50
Normais adultos (20-60 anos)	2-10

Análise de outros parâmetros imunológicos humorais

Complexos imunes circulantes

Na prática laboratorial, o ensaio mais comumente utilizado na detecção de complexos imunes circulantes é o de ELISA de captura, empregando anticorpos monoespecíficos para os componentes do complemento C1q e para o fragmento C3b humanos adsorvidos a placas de plástico. Testes que avaliam a interação dos complexos imunes circulantes com receptores para o fragmento C3b expressos em uma linhagem de células linfoides células Raji são também úteis, porém, mais laboriosos.

Significado clínico

Os complexos imunes circulantes parecem ter papel importante na patogênese das doenças autoimunes. Altas concentrações são observadas em doenças reumatológicas ativas em associação com a vasculite reumatoide, vasculites sistêmicas e mesmo em doenças neoplásicas ou infecciosas. Entretanto, apesar do reconhecido interesse, a utilidade clínica desse teste não está estabelecida, já que não existe uma correlação estreita entre a presença dos complexos imunes na circulação e a atividade de doença ou o grau de lesão tecidual.

Crioglobulinas (Tabela 4)

Constituem um grupo de imunoglobulinas ou complexos antígeno-anticorpo presentes no soro que, sob baixas temperaturas (abaixo de 25°C), formam agregados proteicos insolúveis que se precipitam e que tendem a se dissolver após aquecimento a 37°C. Para a realização dessa análise, deve-se seguir um protocolo rigoroso quanto à manutenção da temperatura durante todo o processamento das amostras. O sangue deve ser transportado ao laboratório a 37ºC imediatamente após a coleta. As amostras de soro encaminhadas para determinação de crioglobulinemia também devem ser analisadas quanto aos níveis do componente C4 do complemento (particularmente nas crioglobulinemias mistas), fator reumatoide, dosagem e perfil eletroforético de proteínas[29]. A caracterização de seus componentes quanto ao isotipo de imunoglobulina (G, M, A), tipo de cadeia leve das imunoglo-

Tabela 4. Frequência de crioglobulinemia mista tipos II e III nas doenças reumatológicas

Doença	Crioglobulinemia mista tipos II e III (%)
Síndrome de Sjögren	17-37
Lúpus eritematoso sistêmico*	25
Esclerose sistêmica	12,5

* Associação com nefrite e/ou vasculite no LES.

bulinas (κ e λ), atividade do FR e, em alguns casos, presença de antígenos do vírus da hepatite C possibilita a classificação em três tipos:

1. Crioglobulinemia do tipo I: formação de crioprecipitado aparente há 24 horas de refrigeração e com alto teor proteico (5 a 20 g/L) (Figura 6) caracterizada pela presença exclusiva de imunoglobulina monoclonal (sobretudo IgM e, com menos frequência, IgG ou IgA e proteína de Bence-Jones), não possui atividade de FR tampouco fixa complemento. É o tipo de crioglobulinemia menos frequente (10 a 15% dos casos).
2. Crioglobulinemia mista do tipo II: o crioprecipitado, em concentrações ao redor de 1 a 5 g/L, é o tipo mais comum de crioglobulinemia (50 a 60%). É constituído por imunoglobulinas monoclonais (IgM principalmente, IgG ou IgA), em geral com atividade de FR, associadas a IgG policlonal, podendo ainda conter ou não antígenos próprios ou microbianos.
3. Crioglobulinemia mista do tipo III: caracterizada pela formação tardia de crioprecipitado *in vitro* e com baixo teor proteico (0,05 a 1 g/L). Apresenta imunoglobulinas somente de origem policlonal (IgG e FR IgM). Representa 25 a 30% dos casos.

Significado clínico

Crioglobulinemia tipo I está associada à mileoma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstron, síndrome de Raynaud, acrocianose, gangrena periférica e *livedo reticularis*. Crioglobulinas tipo II são comuns em doenças infecciosas crônicas, principalmente envolvendo os vírus da hepatite C (80% dos casos), associadas à síndrome de hiperviscosidade. A crioglobulinemia mista do tipo III é observada em algumas doenças reumatológicas autoimunes, como LES, síndrome de Sjögren e AR, assim como em doenças infecciosas crônicas (hepatite por vírus C). A formação de grandes quantidades de precipitado está associada principalmente à crioglobulinemia essencial, e a análise imunoeletroforética desse material pode evidenciar imunoglobulinas monoclonais como um dos componentes. As crioproteínas detectadas com frequência no LES geralmente estão em quantidades menores. Entre as manifestações clínicas mais importantes associadas à presença de crioprecipitados, incluem-se fenômeno de Raynaud, vasculites, ulceração cutânea, necrose, acrocianose, púrpura e nefrite.

Figura 6. Crioglobulinemia tipo I caracterizada pelo alto teor proteico e pela presença exclusivamente de imunoglobulina monoclonal (particularmente IgM). (A) Amostra de soro de indivíduo saudável; (B) Amostra de soro de paciente com crioglobulinemia tipo I.
Fonte: Bueno C, Viana VST (LIM/17-FMUSP).

Sistema complemento

O sistema complemento é constituído por uma série de proteínas produzidas pelo fígado, as quais, na presença de ligantes, complexos imunes circulantes ou microrganismos, são ativadas de maneira sequencial via C1q (via clássica) ou diretamente via C3 (via alternada). Há, ainda, a descrição mais recente de ativação do complemento por uma terceira via, independentemente de imunoglobulina e de C1. Essa via envolve um novo componente da imunidade inata, a lectina, que se liga a açúcares tipo manose (*mannose-binding lectin* ou MBL) presentes na parede da célula microbiana e que apresenta características moleculares comuns às do C1q. Essa interação resulta na ativação da serina protease-2 associada à MBL (MASP-2) com atividade enzimática similar à C1r/C1s, levando à ativação do complemento. A avaliação *in vitro* tanto da atividade hemolítica do complemento como da determinação dos níveis séricos de alguns dos seus componentes (C2, C3, C4 e MBL) contribui significativamente para evidenciar o desenvolvimento de processos inflamatórios *in vivo* mediados pela formação de complexos imunes ou de deficiências seletivas de um de seus componentes. A análise funcional do sistema complemento só pode ser feita com soro fresco e consiste na determinação da atividade lítica, utilizando hemácias sensibilizadas com anticorpos específicos (hemolisinas). Os resultados são expressos em unidades de hemólise (CH50), que correspondem à diluição do soro teste que produz 50% de lise das hemácias. CH50 pode ser indetectável na deficiência/ausência de algum dos componentes do complemento. Baixos níveis de C4 e C3 sugerem ativação do sistema complemento pela via clássica e baixos níveis de C3 com níveis normais de C4 implicam ativação pela via alternativa[30,31].

Significado clínico

A diminuição da atividade hemolítica reflete, em geral, no consumo de complemento *in vivo* pelo desenvolvimento de processo inflamatório envolvendo formação

de complexos imunes circulantes. No lúpus, o complemento é um excelente parâmetro para monitoração da atividade de doença e resposta terapêutica, em especial naqueles pacientes com acometimento renal. Por outro lado, a atividade hemolítica reduzida pode sugerir também deficiências seletivas de complemento, em particular aquelas dos componentes C2 e C4, as quais podem estar associadas ao lúpus ou à síndrome lúpus-*like*, que, com frequência, se apresenta com FAN negativo. Por outro lado, existem evidências de que níveis baixos de C1q no LES possam eventualmente resultar da presença de autoanticorpos específicos para esse componente e que são fortemente associados à hipocomplementemia e atividade da nefrite lúpica. Além disso, concentrações baixas de MBL, além de indicar consumo durante a atividade de doença, podem refletir polimorfismos genéticos. Sua deficiência associada a mutações genéticas, de modo similar às dos componentes C4 e C2, tem impacto negativo nas doenças inflamatórias crônicas e parece estar associada a maior risco de desenvolvimento de doenças autoimunes, particularmente o LES. Existem ainda outras condições que podem cursar com o complemento baixo, como nas crioglobulinemias, choque séptico, falência hepática, pancreatite e síndrome hemolítico-urêmica[30,31].

Referências bibliográficas

1. Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18:249-69.
2. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. Adv Immunol. 1989;44:93-151.
3. Reichlin M, Harley JB. Antinuclear antibodies: an overview. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds.). Dubois' lupus erythematosus. 5.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p.397-405.
4. Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJW. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic diseases. J Clin Pathol. 2001;54:340-7.
5. Hahn BH. Mechanisms of disease: antibodies to DNA. N Engl J Med. 1998;338:359-68.
6. Riboldi P, Gerosa M, Moroni G, Radice A, Allegri F, Sinico A et al. Anti-DNA antibodies: a diagnostic and prognostic tool for systemic lupus erythematosus? Autoimmunity. 2005;38:39-45.
7. Toubi E, Shoenfeld Y. Clinical and biological aspects of anti-P-ribosomal protein autoantibodies. Autoimmun Rev. 2007;6:119-25.
8. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Lancet. 2006;368:404-18.
9. Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2007;19:17-24.
10. Targoff IN. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am. 2002;28:859-90.
11. Harris ML, Rosen A. Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. Curr Opin Rheumatol. 2003;15:778-84.
12. Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. Q J Med. 2007;100:193-201.
13. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2007;146:797-808.
14. Harel M, Shoenfeld Y. Predictive autoantibodies. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL (eds.). Autoantibodies. 2.ed. Amsterdan: Elsevier, 2007. p.55-60.
15. Wiik AS. Anti-nuclear autoantibodies: clinical utility for diagnosis, prognosis, monitoring, and planning of treatment strategy in systemic immunoinflammatory diseases. Scand J Rheumatol. 2005;34:260-8.
16. Francescantonio PL, Cruvinel W de M, Dellavance A, Andrade LE, Taliberti BH, von Mühlen CA et al. IV Brazilian guidelines for autoantibodies on HEp-2 cells. Rev Bras Reumatol. 2014;54:44-50.
17. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2011;63:191-200.
18. Solans-Laqué R, Pérez-Bocanegra C, Salud-Salvia A, Fonollosa-Plá; V, Rodrigo MJ, Armadans L et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. Lupus. 2004;13:159-64.
19. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. Ann N Y Acad Sci. 2005;1051:559-69.
20. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. Ann Rheum Dis. 2014;73:17-23.
21. Takeuchi Y, Ishikawa O, Miyachi Y. The comparative study of antidouble stranded DNA antibody levels measured by radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay in systemic lupus erythematosus. J Dermatol. 1997;24:297-300.
22. Carvalho JF, Viana VS, Borba EF, do Nascimento AP, Leon EP, Testagrossa LA et al. High-titer antichromatin antibody is associated with proliferative class IV of lupus nephritis. Clin Rheumatol. 2008;27:1417-21.
23. Gómez-Puerta JA, Burlingame RW, Cervera R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies. Lupus. 2006;15:408-11.
24. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4:295-306.
25. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 2012;64:2311-8.
26. Shovman O, Gilburd B, Shoenfeld Y, Sherer Y, Orbach H, Gerli R et al. The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis. Clin Devel Immunol. 2005;12:197-202.
27. De Rycke L, Peene I, Hoffman IEA, Kruithof E, Union A, Meheus L et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. Ann Rheum Dis. 2004;63:1587-93.
28. Doner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revised. Curr Opin Rheumatol. 2004;6:246-53.
29. Dispenzieri A, Gorevic PD. Cryoglobulinemia. Hematol Oncol Clin North Am. 1999;13:1315-49.
30. Seelen MA, Daha MR. The role of complement in autoimmune renal disease. Autoimmunity. 2006;39:411-5.
31. Ramos-Casals M, Campoamor MT, Chamorro A, Salvador G, Segura S, Botero JC et al. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalance and clinical significance in 667 patients. Lupus. 2004;13(10):777-83.

Índice Remissivo

A

B

C

E

F

G

H

I

L

M

N

O

P

T

U

V

X

5

2ª EDIÇÃO AMPLIADA E REVISADA

MEDICINA USP

HC FMUSP

Clínica Médica

EDITORAS SETORIAIS DESTE VOLUME

Ana Claudia Latronico

Berenice Bilharinho de Mendonça

Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

Regina Matsunaga Martin

Rosa Maria Rodrigues Pereira

REALIDADE AUMENTADA CONTEÚDO 3D

AR

Manole

Baixe o aplicativo e veja ilustrações dos livros em 3D por meio de seu dispositivo.

Nas páginas com o ícone ao lado, abra o aplicativo de realidade aumentada da Manole, foque na ilustração e uma imagem em 3D aparecerá na tela.

Aplicativo disponível na App Store® e no Google Play®.

Manole

ISBN: 978-85-204-3743-8

9 788520 437438

ISBN da obra completa: 978-85-204-3896-1